

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – UNIFESP  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS AMBIENTAIS, QUÍMICAS E FARMACÊUTICAS



ISABELLA ANDRADE SOUZA

**SÍNTESE DE UM COMPLEXO IMIDAZOLINA-COBALTOCENO E  
DESENVOLVIMENTO DE PROPOSTAS PARA A SÍNTESE DE  
NOVOS LIGANTES QUIRAIS**

Diadema, 2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO - UNIFESP  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS AMBIENTAIS, QUÍMICAS E FARMACÊUTICAS

ISABELLA ANDRADE SOUZA

**SÍNTESE DE UM COMPLEXO IMIDAZOLINA-COBALTOCENO E  
DESENVOLVIMENTO DE PROPOSTAS PARA A SÍNTESE DE  
NOVOS LIGANTES QUIRAIS**

Trabalho de conclusão da unidade curricular Projetos Dirigidos em Química, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Química Industrial.

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. ELISÂNGELA VINHATO  
Orientadora

Diadema, 2019

Souza, Isabella Andrade.

Síntese de um Complexo Imidazolina-Cobaltoceno e Desenvolvimento de Propostas para a Síntese de Novos Ligantes Quirais / Isabella Andrade Souza. – –

Diadema, 2019.

145 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química Industrial) – Universidade Federal de São Paulo - Campus Diadema, 2019.

Orientador: Elisângela Vinhato

1. Síntese Orgânica. 2. Ligantes Organometálicos. 3. Imidazolina-Cobaltoceno. I. Síntese de um Complexo Imidazolina-Cobaltoceno e Desenvolvimento de Propostas para a Síntese de Novos Ligantes Quirais.

CDD 547.215

“A distância não significa nada quando se tem um motivo.” – Jane Austen, *Orgulho e Preconceito* (1813)

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, primeiramente, que sempre me acompanhou e abriu portas para este longo caminho que me permitiu descobrir mais sobre mim mesma e sobre a minha capacidade, sem Ele este trabalho não seria possível.

Aos meus pais, que sempre me proporcionaram tudo o que precisei (e ainda além), por serem sempre as melhores companhias que poderia desejar, por todos ensinamentos e por me ouvirem e apoiarem durante todos os momentos mais difíceis.

À minha família por todo o apoio incondicional e às minhas tias e seus constantes pedidos para que eu falasse e repetisse "aquele título incrivelmente difícil" do meu projeto. Vocês sempre foram e serão como uma âncora para mim.

À todos meus amigos dentro e fora da UNIFESP que sempre perguntavam sobre e acompanharam um pouco da minha pesquisa.

À minha querida amiga Luiza Rolim que foi quem me "puxou" para o lab para começo de conversa. Por todos anos de trabalho e caminhada juntas, idas e vindas, "jantares-almoços", compartilhamento de louças e também de conversas sinceras. Principalmente, por sua alegria contagiante. A você serei sempre grata.

À minha também querida amiga Ruth de longa data que apesar de não entender muito sobre o assunto, como gosta de ressaltar, admiravelmente esteve sempre pronta para me ouvir, interessada por saber "em que pé" o trabalho estava. Não teria sido o mesmo sem você.

À todos os colegas do lab 10, que direta ou indiretamente me ajudaram, em especial às meninas, Priscila, Bruna, Ju, Elaine, Fer, Ariadne, Brenda, Mariele... Muito obrigada por tudo.

À todos os professores da Unifesp que me deram todas as ferramentas e conhecimentos que precisava para chegar até aqui.

À minha excelente orientadora Elis, que sempre foi extremamente dedicada e paciente, me acompanhando e ensinando tudo com mínimos detalhes. Pelo longo caminho, dúvidas, questionamentos, respostas, imprevistos, soluções, pesquisas, novas descobertas e tentativas. Não poderia ter tido melhor orientação.

Ao professor Alessandro também por sua orientação, mesmo que indiretamente, por seus ensinamentos e todo o auxílio na realização deste projeto.

A ambos, agradeço imensamente. Todos os seus ensinamentos e conselhos serão uma eterna bagagem.

À CNPq-PIBIC pela bolsa de iniciação científica.

## SUMÁRIO

RESUMO .....	ix
ABSTRACT .....	x
LISTA DE FIGURAS .....	xi
LISTA DE ESQUEMAS .....	xiv
LISTA DE TABELAS .....	xix
1. INTRODUÇÃO .....	20
2. OBJETIVOS .....	42
3. RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	43
<b>3.1. Síntese dos reagentes para as reações de teste catalisadas pelos ligantes organometálicos .....</b>	<b>43</b>
<b>3.2. Síntese dos compostos organometálicos do tipo <math>[\text{Co}(\eta^4\text{-C}_4\text{Ph}_4)(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{R})]</math> .....</b>	<b>48</b>
<b>3.3. Estudos e comparações dos ligantes derivados da imidazolina e do cobaltoceno com base no artigo de Zhang e colaboradores.....</b>	<b>103</b>
4. CONCLUSÃO .....	106
5. PARTE EXPERIMENTAL .....	108
<b>5.1. Métodos .....</b>	<b>108</b>
<b>5.2. Procedimentos.....</b>	<b>109</b>
<b>5.2.1. 2-Benzilidenomalonato de dimetila .....</b>	<b>109</b>
<b>5.2.2. Clorotris(trifenilfosfina)cobalto .....</b>	<b>110</b>
<b>5.2.3. Ciclopentadieneto de sódio .....</b>	<b>111</b>
5.2.3.1. Procedimento 1 .....	111
5.2.3.2. Procedimento 2 .....	111
5.2.3.3. Procedimento 3 .....	111
<b>5.2.4. Carbometóxiciclopentadieneto de sódio .....</b>	<b>113</b>

5.2.5. Intermediário 2 .....	114
5.2.6. Intermediário 3 .....	115
5.2.7. IBX .....	116
5.2.8. Intermediário 4 .....	117
5.2.8.1. Procedimento 1 .....	117
5.2.8.2. Procedimento 2 .....	117
5.2.10. Intermediário 5 .....	118
5.2.8.1. Procedimento 1 .....	118
5.2.8.2. Procedimento 2 .....	118
5.2.8.3. Procedimento 3 .....	118
5.2.11. Intermediário 6 .....	120
5.2.12. Ligante I .....	121
5.2.8.1. Método A .....	121
5.2.8.2. Método B .....	121
5.2.8.3. Método C .....	122
5.2.13. Ligante III .....	123
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	124
7. APÊNDICE .....	131
7.1. Análise dos compostos produzidos para as reações de teste .....	132
7.1.1. 2-Benzilidenomalonato de dimetila .....	132
7.2. Análises dos intermediários e ligantes derivados do cobaltoceno e dos reagentes produzidos para a sua obtenção .....	133
7.2.1. Ciclopentadieno .....	133
7.2.2. Intermediário 2 .....	134
7.2.3. Intermediário 3 .....	136
7.2.4. IBX .....	138
7.2.5. Intermediário 4 .....	139



<b>7.2.6. Intermediário 5 .....</b>	<b>141</b>
<b>7.2.7. Intermediário 6 .....</b>	<b>143</b>

## RESUMO

A utilização de ligantes coordenados a metais de transição para catálise estereosseletiva de reações de síntese orgânica é de grande interesse para a comunidade científica. O projeto propõe a análise, o desenvolvimento em etapas e a caracterização de dois ligantes inéditos derivados da imidazolina e do cobaltoceno, do tipo imidazolina-difenilfosfina cobaltoceno e imidazolina-paládio cobaltoceno, e a avaliação de sua aplicabilidade em reações estereosseletivas entre iminas derivadas de ésteres da glicina e benzofenona ou aldeídos e trans-nitroestireno e outros derivados  $\alpha,\beta$ -substituídos. Apesar da não obtenção dos ligantes desejados para aplicação em reações testes, o desenvolvimento da proposta permitiu a obtenção e caracterização, por métodos espectroscópicos e espectrométricos, dos intermediários inéditos imidazolina cobaltoceno e imidazolina-tosil cobaltoceno com rendimentos de 87% e 80%, respectivamente, através de uma rota sintética de 5 etapas com rendimento global de 36%, bem como a obtenção de resultados importantes, tais como a síntese do intermediário derivado do cobaltoceno com grupo aldeído através de oxidação com IBX, método inédito para esse composto, resultando em um rendimento de 85%. Adicionalmente, foi elaborado um ciclo catalítico proposto para a catálise estereosseletiva utilizando o almejado imidazolina-difenilfosfina cobaltoceno baseado em um estudo relacionado a um ligante similar, reportado na literatura.

Palavras-chave: síntese orgânica; ligantes organometálicos; imidazolina-cobaltoceno

## ABSTRACT

The use of ligands coordinated to transition metals to the stereoselective catalysis of organic synthesis reactions is of great interest to the scientific community. The project proposes the analysis, the development in steps and the characterization of two new imidazoline and cobaltocene derived ligands, the imidazoline-diphenylphosphine cobaltocene ligand and the imidazoline-palladium cobaltocene ligand, and the evaluation of their applicability in stereoselective reactions between glycine esters and benzophenone or aldehydes and trans-nitrostyrene and other  $\alpha,\beta$ -substituted derivatives. Despite the fact that the desired ligands were not obtained to the purpose of their application in test reactions, the development of the proposal permitted the obtainment and the characterization by spectroscopic and spectrometric methods of the new intermediates imidazoline cobaltocene and imidazoline-tosyl cobaltocene with yields of 87% and 80%, respectively, through a synthetic route of 5 steps with global yield of 36%, as well as the obtainment of important results such as the synthesis of the cobaltocene aldehyde intermediate through the IBX oxidation, a new method to this compound, resulting in 85% yield. Additionally, a proposed catalytic cycle was elaborated to the stereoselective catalysis using the desired imidazoline-diphenylphosphine cobaltocene based in a study of a similar ligand, reported in the literature.

Keywords: organic synthesis; organometallic ligands; imidazoline-cobaltocene;

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1.** Exemplos de ligantes, organocatalisadores e complexos metálicos “privilegiados”.

**Figura 2.** Exemplos de receptores do tipo cobaltoceno de supramoléculas.

**Figura 3.** Exemplo de aplicação de derivados do ferroceno em compostos fotocromáticos (“máquinas moleculares”).

**Figura 4.** Exemplos de ligantes contendo um ou mais anéis oxazolínicos quirais.

**Figura 5.** Alguns exemplos de ligantes contendo um ou mais anéis imidazolínicos.

**Figura 6.** Heterociclos oxazolina e imidazolina com seus pontos de modificação estrutural.

**Figura 7.** Exemplos de compostos bioativos e suas respectivas aplicações.

**Figura 8.** Primeiro composto derivado do ferroceno (1951) e outros exemplos de compostos populares também derivados do ferroceno, desenvolvidos e reportados.

**Figura 9.** Primeiro composto do tipo  $[\text{Co}(\eta^4\text{-C}_4\text{Ph}_4)(\eta^5\text{-Cp})]$  desenvolvido (1961) e exemplos de ligantes derivados.

**Figura 10.** Aplicação da regra dos 18 elétrons para os compostos sanduíche 1 e 8.

**Figura 11.** Compostos FOP e COP empregados na catálise do Rearranjo do tipo Overman-Claisen.

**Figura 12.** Exemplos de bons GDMs.

**Figura 13.** Ligantes quirais inéditos baseados na imidazolina e cobaltoceno a serem estudados.

**Figura 14.** RMN  $^1\text{H}$  do composto bruto (primeira reação)

**Figura 15.** Cromatograma do composto bruto (primeira reação).

**Figura 16.** Cromatograma do composto bruto (segunda reação)

**Figura 17.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto bruto (segunda reação).

**Figura 18.** Mudança de coloração do cloreto de cobalto (II) frente a adição de etanol (efeito da troca do solvente na segunda esfera de coordenação)

**Figura 19.** Solução de sódio metálico e ciclopentadieno em THF

**Figura 20.** Solução de sódio metálico e ciclopentadieno em THF após algum tempo de reação

**Figura 21.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do produto da primeira tentativa de síntese do carbometóxiciclopentadieneto (sólido preto)

**Figura 22.** Atribuição dos sinais de RMN  $^1\text{H}$  para **2**.

**Figura 23.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do intermediário **2**.

**Figura 24.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do intermediário **2**.

**Figura 25.** Imagem do intermediário **3** isolado

**Figura 26.** Atribuições dos sinais de RMN  $^1\text{H}$  (Cp e Cb) de **3**.

**Figura 27.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **3**.

**Figura 28.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **3**.

**Figura 29.** Atribuições dos sinais de RMN  $^1\text{H}$  (Cp e Cb) de **4**.

**Figura 30.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **4**.

**Figura 31.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  de **4**.

**Figura 32.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da primeira tentativa de síntese do intermediário **5** com diamina e NBS.

**Figura 33.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da segunda tentativa da primeira etapa da síntese do intermediário **5** com diamina e sulfato de sódio.

**Figura 34.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  final da segunda tentativa da síntese do intermediário **5** com diamina e sulfato de sódio após adição de NBS.

**Figura 35.** Imagem do intermediário **5** isolado.

**Figura 36.** Atribuições dos sinais de RMN  $^1\text{H}$  (Cp e anel imidazolínico) de **5**.

**Figura 37.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do intermediário **5**.

**Figura 38.** Atribuições dos sinais de RMN  $^{13}\text{C}$  (anel imidazolínico e fenilas) de **5**.

**Figura 39.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do intermediário **5**.

**Figura 40.** Espectro de massas de alta resolução do intermediário **5**.

**Figura 41.** Aproximação na região dos picos dos íons de cargas múltiplas do espectro de massas de alta resolução (ESI) para o intermediário **5**.

**Figura 42.** Atribuições dos sinais de RMN  $^1\text{H}$  (Cp e anel imidazolínico) de **6**.

**Figura 43.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do intermediário **6**.

**Figura 44.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do intermediário **6**.

**Figura 45.** Espectro de massas de alta resolução do intermediário **6**.

**Figura 46.** Aproximação na região dos íons de cargas múltiplas do espectro de massas de alta resolução (ESI) para o intermediário **6**.

**Figura 47.** Infravermelho de **6**.

**Figura 48.** Espectro de massas de alta resolução da mistura dos intermediários **5** e **6**.

**Figura 49.** Espectros de ressonância de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) dos compostos baseados no  $(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4)\text{-(}\eta^4\text{-C}_4\text{Ph}_4\text{)Co}$  obtidos durante o projeto.

**Figura 50.** Coeficientes de retenção dos compostos derivados do cobaltoceno (eluente 9:1 hexano/acetato de etila).

**Figura 51.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da primeira tentativa de síntese do ligante **I** (método A)

**Figura 52.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da primeira tentativa de síntese do ligante **III**.

**Figura 53.** Solução avermelhada após a adição do clorodifenilfosfina (método **B**).

**Figura 54.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Método **B**).

**Figura 55.** Placa preparativa de sílica eluída por método gradiente (9:1 e 8:2 hexano/acetato)

**Figura 56.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para o produto pelo método **C**.

**Figura 57.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a 7ª mancha obtida pela separação por método preparativo gradiente da 3ª tentativa de síntese do ligante **I** (método **C**).

**Figura 58.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a segunda tentativa de síntese do ligante **III**.

**Figura 59.** Intermediário **6** e ligante **I**

**Figura 60.** Possíveis produtos do ciclo catalítico do ligante **I** a partir da utilização dos reagentes do **Esquema 9**.

## LISTA DE ESQUEMAS

**Esquema 1.** Catálise enantiosseletiva de substituição alílica utilizando ligante derivado da tioimidazolina complexada com paládio (II).

**Esquema 2.** Catálise enantiosseletiva da reação entre a 2-bromoacroleína e o ciclopentadieno utilizando ligantes imidazolina ou oxazolina piridina complexados com rutênio.

**Esquema 3.** Catálise enantiosseletiva de reação hidrogenação utilizando ligante PHIM e PHOX complexado com irídio.

**Esquema 4.** Catálise enantiosseletiva de reação de Heck utilizando ligante derivado da imidazolina e comparações com catálise com PHOX e (S)-BINAP.

**Esquema 5.** Catálise enantiosseletiva utilizando o ligante PyBidene.

**Esquema 6.** Catálise enantiosseletiva utilizando ligante derivado da imidazolina.

**Esquema 7.** Reações catalisadas entre iminas derivadas de ésteres da glicina e benzaldeídos substituídos.

**Esquema 8.** Catálise de reações entre iminoésteres  $\alpha$ -substituídos e  $\beta$ -fluorometil  $\beta,\beta$ -enonas dissustituídas com utilização de ligantes do tipo ferroceno complexados com cobre (I).

**Esquema 9.** Ciclo catalítico para o ligante sem o anel oxazolínico (**L2**) proposto com base no artigo de Zhang.

**Esquema 10.** Ciclo catalítico para o ligante com o anel oxazolínico (**L1**) proposto com base no artigo de Zhang.

**Esquema 11.** Regiosseletividade e enantiosseletividade na formação de produtos por reações entre iminoésteres  $\alpha$ -substituídos e  $\beta$ -fluorometil  $\beta,\beta$ -enonas dissustituídas.

**Esquema 12.** Rearranjo Overman-Claisen.



**Esquema 13.** Catálise assimétrica enantiosseletiva utilizando **COP** e **FOP** para formação de aminas alílicas.

**Esquema 14.** Esquema geral para as reações de litiação orto-dirigidas de Glíman e Wittig.

**Esquema 15.** Esquema Geral para as reações de Litiação Orto-Dirigidas para o  $(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4)\text{-(}\eta^4\text{-C}_4\text{Ph}_4\text{)Co}$ .

**Esquema 16.** Esquema reacional do método para inserção de grupo difenilfosfina em composto do tipo ferroceno desenvolvido por Richards e Mulvaney.

**Esquema 17.** Esquema reacional do procedimento para inserção de grupo em posição orto na “amina de Arthur” desenvolvida por Richards e colaboradores.

**Esquema 18.** Esquema reacional do método de inserção de grupo S-t-Bu em composto do tipo cobaltoceno desenvolvido por Carretero e colaboradores.

**Esquema 19.** Método de litiação orto-dirigida de compostos derivados do ferroceno e da imidazolina utilizando uma mistura de LDA e t-BuLi desenvolvido por Peters e Fischer.

**Esquema 20.** Esquema Reacional para a síntese do 2-benzilidenomalonato de dimetila.

**Esquema 21.** Mecanismo para síntese do 2-benzilidenomalonato

**Esquema 22.** Ciclo catalítico da reação de síntese do 2-benzilidenomalonato

**Esquema 23.** Primeira rota sintética proposta para obtenção dos ligantes derivados do cobaltoceno.

**Esquema 24.** Segunda rota sintética proposta para obtenção dos ligantes derivados do cobaltoceno.

**Esquema 25.** Rota sintética final com as reações realizadas durante o projeto.

**Esquema 26.** Síntese do intermediário **2**.

**Esquema 27.** Resumo das seis primeiras tentativas para a síntese de **1**, baseadas no método de Hafner e Kaiser (**1º método**).

**Esquema 28.** Equilíbrio de Diels-Alder para o dicitlopentadieno.

**Esquema 29.** Esquema reacional da tentativa de síntese do carbometóxiciclopentadieneto de sódio

**Esquema 30.** Tentativa de síntese do NaCp através do dicitlopentadieno

**Esquema 31.** Esquema reacional para síntese efetiva do ciclopentadieneto de sódio.

**Esquema 32.** Esquema reacional para a síntese do intermediário **2**

**Esquema 33.** Mecanismo para formação do intermediário **2** e complexos do tipo metalociclopentadieno.

**Esquema 34.** Síntese do intermediário **3**

**Esquema 35.** Mecanismo de redução do grupo éster de **2** para obtenção de **3**.

**Esquema 36.** Síntese do IBX

**Esquema 37.** Tentativas para síntese de **4** com variação de solvente e temperatura.

**Esquema 38.** Mecanismo proposto para a oxidação utilizando IBX.

**Esquema 39.** Esquema reacional da primeira tentativa para a síntese do intermediário **5**.

**Esquema 40.** Esquema reacional para a segunda tentativa de síntese do intermediário **5**, utilizando NBS, e Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

**Esquema 41.** Mecanismo esperado para o intermediário **5**.

**Esquema 42.** Formação da dupla instauração no anel imidazólico (imidazol) do intermediário **5**.

**Esquema 43.** Esquema reacional para síntese do intermediário **5**.

**Esquema 44.** Mecanismo para a síntese do intermediário **5**.

**Esquema 45.** Esquema reacional para síntese do intermediário **6**.

**Esquema 46.** Mecanismo da reação de tosilação do intermediário **5**.

**Esquema 47.** Tentativas para obtenção dos ligantes (**I** e **III**).

**Esquema 48.** Mecanismo proposto para a síntese do ligante **I** através do método **A**.

**Esquema 49.** Mecanismo proposto para obtenção do **ligante I** através do método **B**.

**Esquema 50.** Mecanismo proposto para obtenção do ligante **I** através do método **C**.

**Esquema 51.** Método D proposto para síntese do ligante **I** com base nos métodos de Richards e Colaboradores e Peter e Fischer.

**Esquema 52.** Ciclo catalítico proposto com base no artigo de Zhang utilizando o **ligante I**.

**Esquema 53.** Rota sintética final com as reações realizadas durante o projeto e melhores rendimentos obtidos.

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Resumo das tentativas realizadas para a síntese de **2**.

**Tabela 2.** Reações de síntese de **5** realizadas, utilizando iodo e carbonato de potássio e resultados de conversão obtidos.

## 1. INTRODUÇÃO

A catálise é uma das ferramentas de maior importância para a química, principalmente porque além de facilitar e garantir em alguns casos o bom andamento de uma reação, sua aplicação atende a um dos principais objetivos da química verde, que por sua vez, prevê a minimização de resíduos e descartes.<sup>1</sup>

A catálise assimétrica, neste contexto, cada vez mais ao longo dos anos tem demonstrado sua importância e é considerada uma das áreas em maior atividade de pesquisa na química atual.<sup>2</sup> O crescimento desta área se deve majoritariamente à exigência de certos setores industriais, principalmente da indústria farmacêutica,<sup>3</sup> que por sua vez, busca constantemente a regulação da produção de medicamentos com a procura de formulações contendo unicamente enantiômeros de compostos orgânicos com determinadas atividades biológicas em detrimento de enantiômeros com nenhum ou mesmo algum efeito tóxico ou adverso.

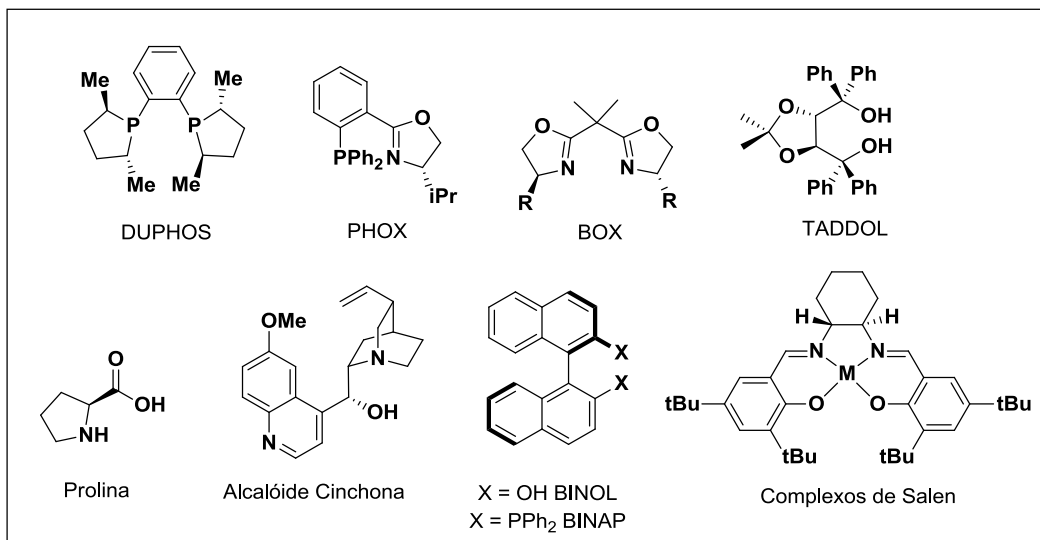
A aplicação e estudo de complexos metálicos quirais, moléculas quirais orgânicas e enzimas,<sup>4</sup> desta forma, tem sido a chave para esse sucesso, e embora a biocatálise no passado tenha apresentado um papel de maior destaque, a catálise com complexos metálicos juntamente com a organocatálise vêm sendo foco de estudo e pesquisa.

O desenvolvimento de catalisadores e ligantes quirais eficientes leva em consideração a presença de determinadas similaridades estruturais e de grupos aos catalisadores e ligantes mais populares, que já provaram uma alta eficiência mecanística e ótimos resultados de enantiosseletividade, juntamente com a compreensão da relação existente entre estas estruturas químicas e seu desempenho nas várias reações de síntese.<sup>2</sup>

Deste modo, os diversos catalisadores existentes e eficientes reportados, e mais utilizados, podem ser enquadrados em grupos definidos por sua estrutura, tidos como “catalisadores quirais privilegiados” (**Figura 1**) como definido por Jacobsen.<sup>5</sup>

A colaboração e união das áreas da química orgânica e química inorgânica garantiu a obtenção de resultados extremamente importantes na ciência e possibilitou a realização de diversas grandes pesquisas e soluções para a síntese de diversos compostos de interesse ao longo dos anos. Isto se deve principalmente

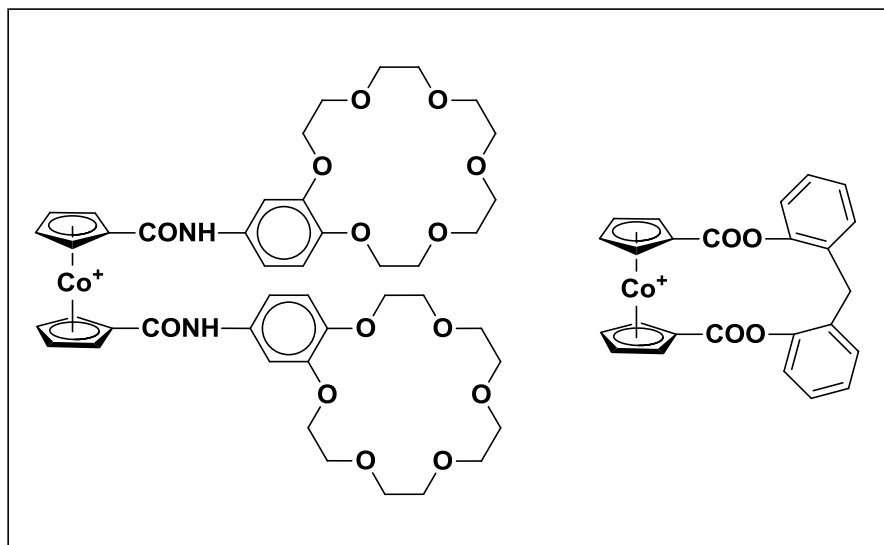
ao surgimento de diversas moléculas de diferentes naturezas e estruturas, além de excelentes compostos de coordenação. A partir da ligação direta entre grupos orgânicos e metais, mais precisamente (M-C), obtém-se os chamados compostos organometálicos, sendo inclusive alguns deles, biologicamente ativos.<sup>6</sup>



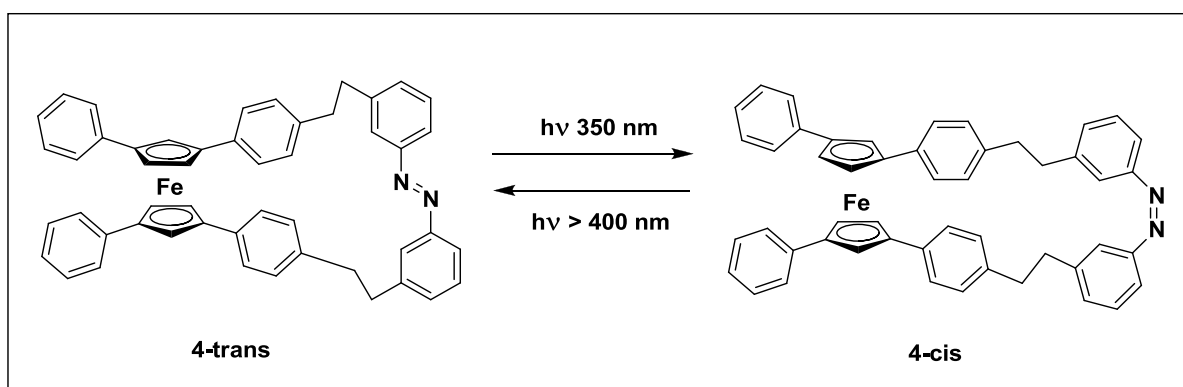
**Figura 1.** Exemplos de ligantes, organocatalisadores e complexos metálicos “privilegiados”.

A obtenção destes compostos possibilitou a aplicação direta na catálise assimétrica, com surgimento então da catálise organometálica assimétrica.

A catálise<sup>7</sup> assimétrica homogênea com metais complexados a ligantes (caso em que o catalisador se apresenta na mesma fase que os reagentes), na qual reações orgânicas são catalisadas por ácidos de Lewis quirais, é um dos principais métodos para controlar a estereoquímica na formação de produtos. O catalisador, em geral consiste de um cátion (metal) coordenado a um ligante quiral, fornecendo um complexo quiral. Há pelo menos uma posição de coordenação vazia para ativação do reagente. Estes ligantes quirais podem ser aplicados em diferentes áreas<sup>8</sup> além da catálise assimétrica, como na área da química supramolecular<sup>9</sup> (**Figura 2**) e na área de química de materiais<sup>10</sup> no estudo e desenvolvimento de moléculas orgânicas fotocromáticas (**Figura 3**). As propriedades do catalisador são determinadas tanto pelo metal como pelo ligante.

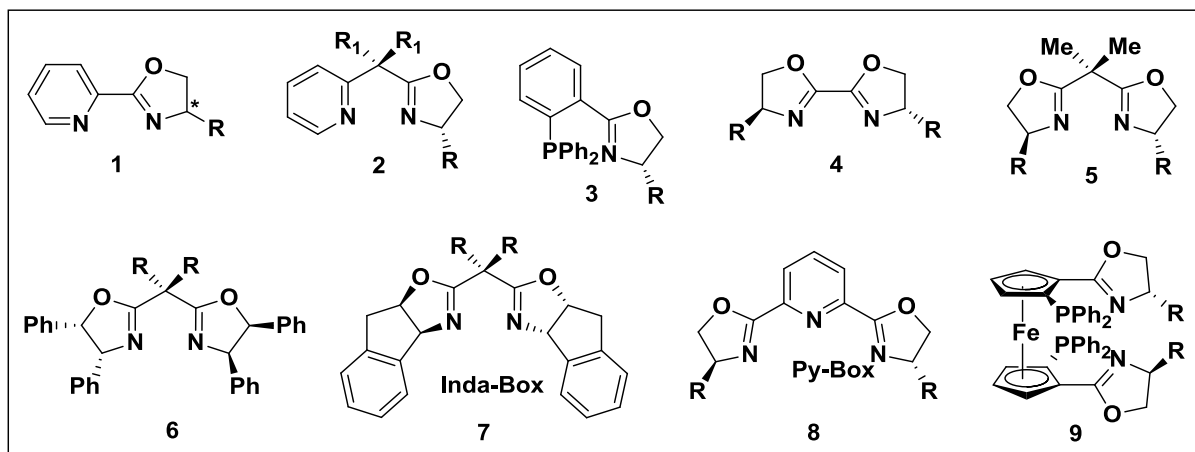


**Figura 2.** Exemplos de receptores do tipo cobaltoceno de supramoléculas.<sup>9</sup>



**Figura 3.** Exemplo de aplicação de derivados do ferroceno em compostos fotocromáticos (“máquinas moleculares”).<sup>10</sup>

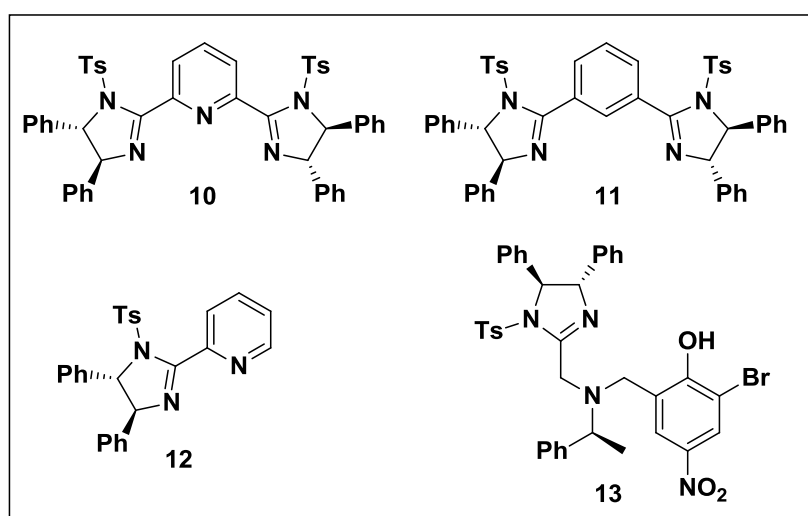
Devido à sua pronta acessibilidade e a grande aplicabilidade em transformações catalisadas por organometálicos, compostos contendo um ou mais anéis oxazolínicos quirais (**Figura 4**) se tornaram uma importante classe de ligantes para a catálise assimétrica homogênea.<sup>11,12</sup> A maioria destes ligantes é sintetizada a partir de aminoálcoois quirais e são obtidos em poucas etapas sintéticas e com bons rendimentos.<sup>13</sup>



**Figura 4.** Exemplos de ligantes contendo um ou mais anéis oxazolínicos quirais.

Em comparação aos ligantes contendo grupos oxazolina, as imidazolinhas quirais têm sido menos utilizadas em catálise, apesar da analogia estrutural entre os dois heterociclos. Os anéis imidazolínicos (**Figura 5**) são mais ricos em elétrons em comparação aos anéis oxazolínicos.

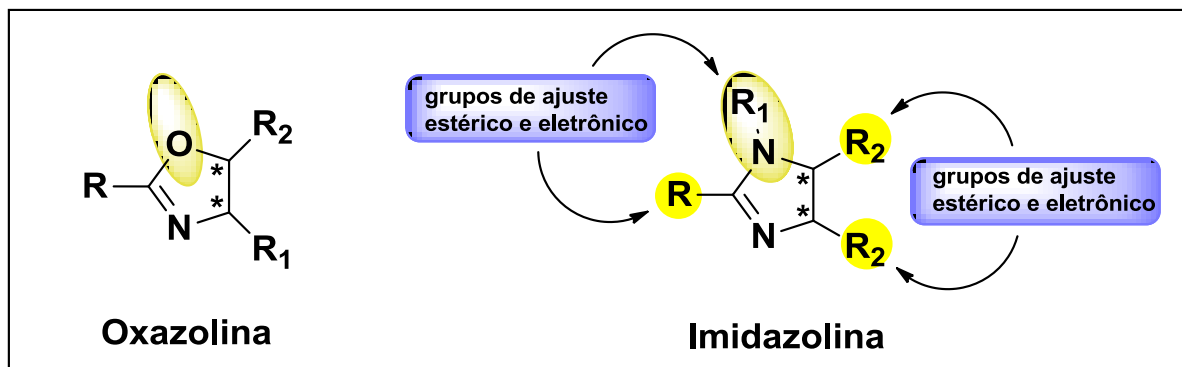
No anel imidazolínicos, o átomo de nitrogênio adicional no lugar do oxigênio fornece mais um ponto de ajuste com relação à basicidade juntamente com efeitos estéreo-eletrônicos do ligante à medida que se altera a natureza do grupo R<sup>1</sup>, sejam grupos doadores ou retiradores de elétrons, aumentando a diversidade e versatilidade dos ligantes. Desta forma, se obtêm uma nova região modificável a ser considerada em processos catalíticos seletivos.



**Figura 5.** Alguns exemplos de ligantes contendo um ou mais anéis imidazolínicos.



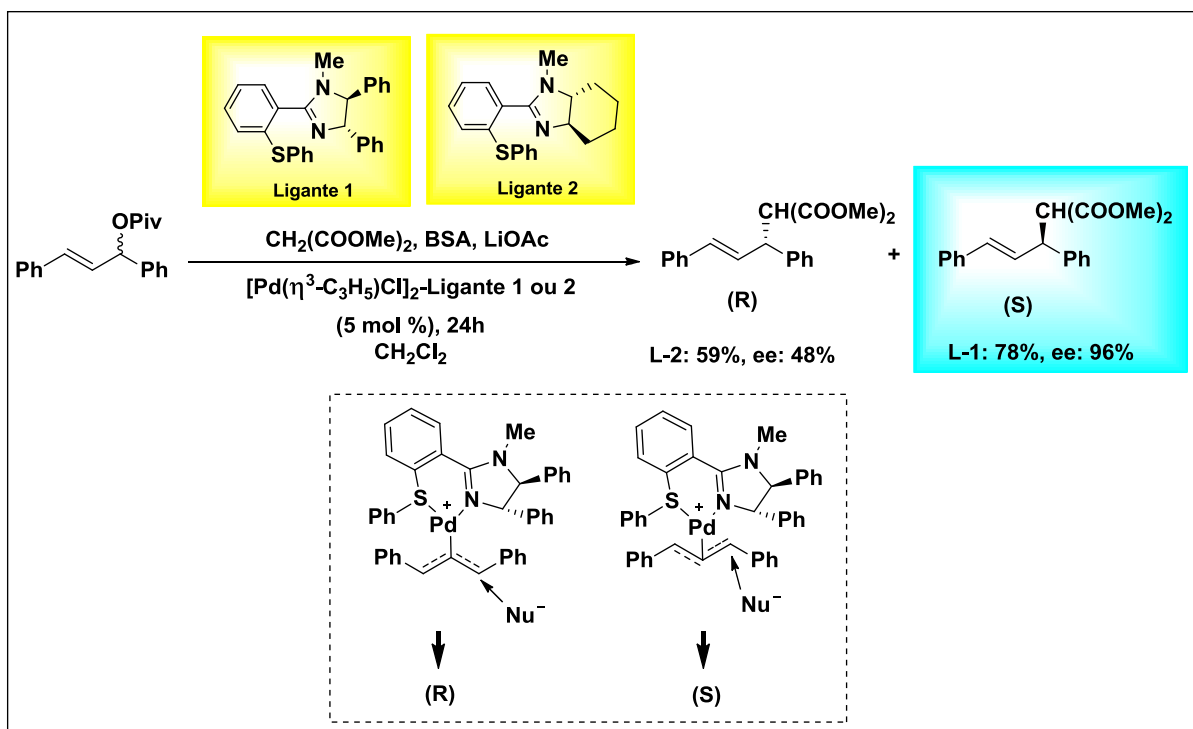
Analisando-se a **Figura 6**, pode-se verificar que a estrutura do anel imidazolinico admite uma ampla diversidade de modificações estruturais de forma racional e sistemática.



**Figura 6.** Heterociclos oxazolina e imidazolina com seus pontos de modificação estrutural.

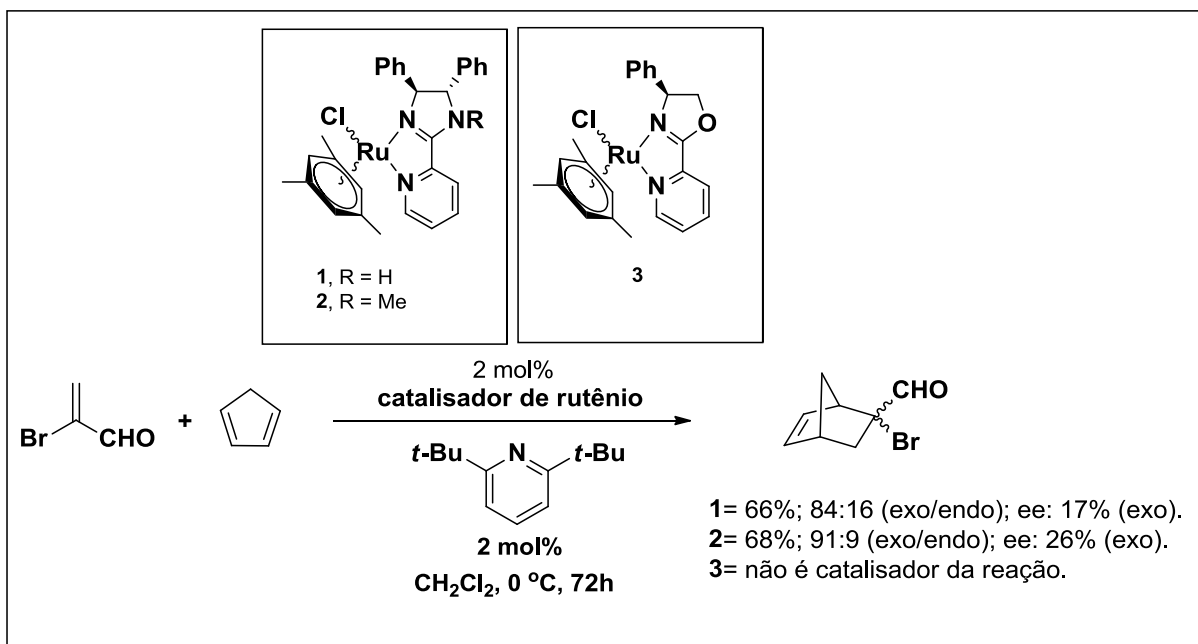
Desde a primeira publicação sobre a utilização de um ligante quiral contendo o anel imidazolina em 1989,<sup>14</sup> vários anos se passaram até que o interesse por ligantes contendo o anel imidazolinico tivesse um aumento e diversos ligantes<sup>15</sup> (**Figura 6**) passassem a ser preparados e testados em reações enantiosseletivas. Em alguns casos ainda, as reações de catálise que utilizavam derivados da imidazolina apresentaram resultados superiores de enantiosseletividade aos que utilizavam derivados da oxazolina.<sup>16</sup>

Em 1997, Morimoto e colaboradores<sup>17</sup> reportaram a catálise assimétrica enantiosseletiva da substituição alílica do pivalato de (E)-1,3-difenilalila com malonato de dimetila na presença de BSA (bis(trimetilsilil)acetamida) e acetato de lítio, utilizando como ligantes quirais derivados de tioimidazolininas complexadas com paládio (II)  $[Pd(\eta^3-C_3H_5)Cl]_2$ . Como resultado, obtiveram altos excessos enantioméricos (~96% ee) (**Esquema 1**).



**Esquema 1.** Catálise enantiosseletiva de substituição alílica utilizando ligante derivado da tioimidazolina complexada com paládio (II).

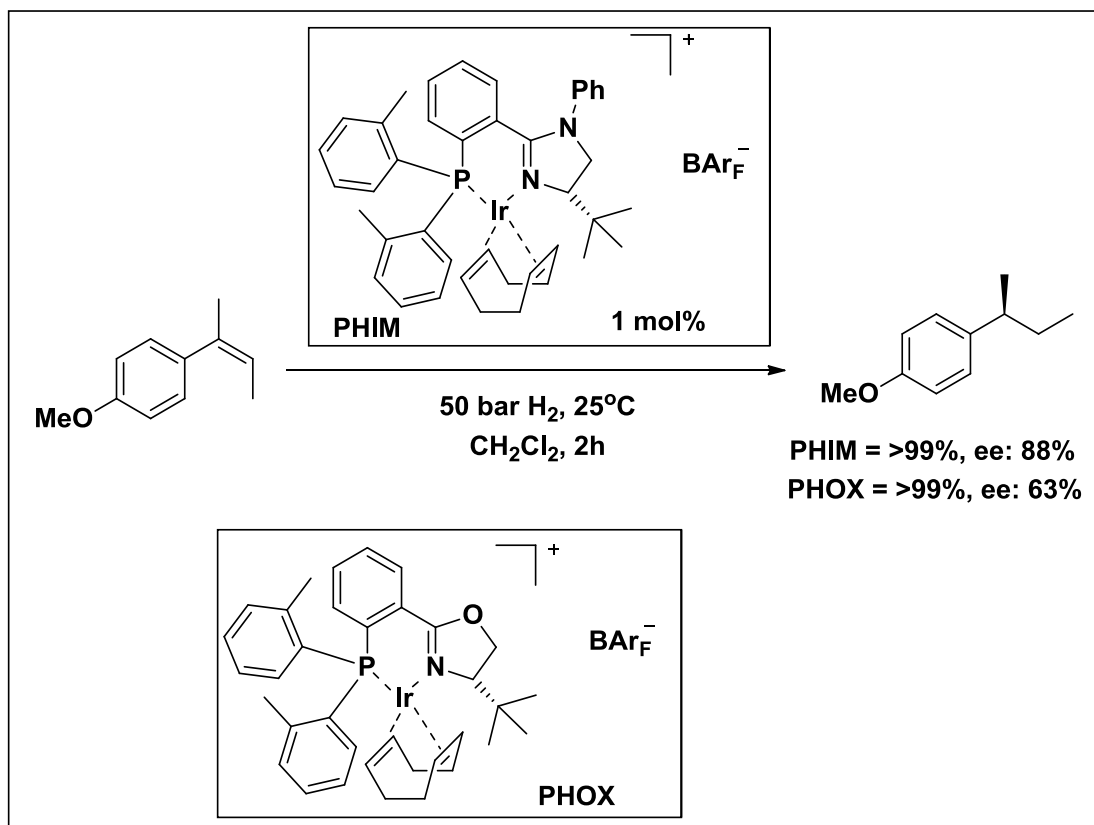
Em 2001, Davies e colaboradores<sup>18</sup> utilizaram ligantes derivados da imidazolina-piridina e compostos derivados da oxazolina-piridina, ambos complexados com rutênio gerando diferentes complexos, e realizaram a comparação destes a partir de resultados de enantiosseletividade gerados a partir da reação de Diels-Alder entre a 2-bromoacroleína e ciclopentadieno (**Esquema 2**).



**Esquema 2.** Catálise enantiosseletiva da reação entre a 2-bromoacroleína e o ciclopentadieno utilizando ligantes imidazolina ou oxazolina piridina complexados com rutênio.

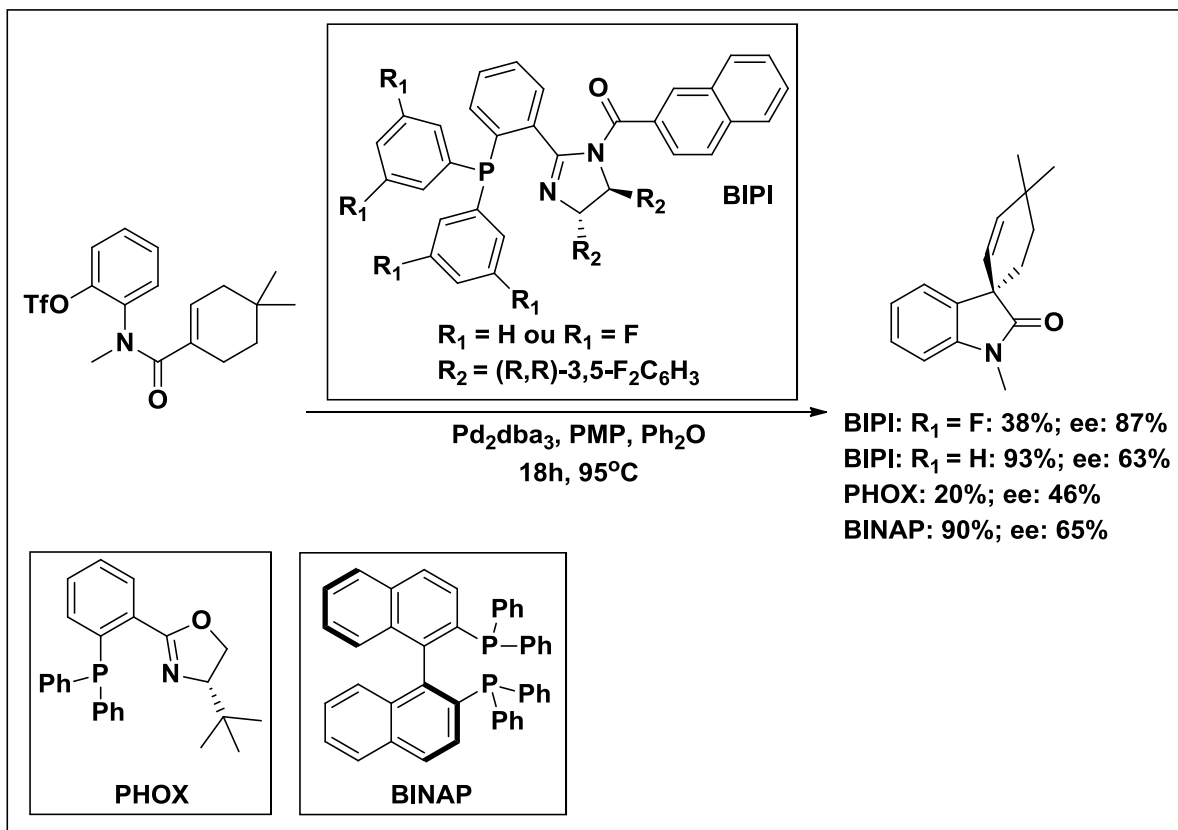
Na reação de 72h entre a 2-bromoacroleína e o ciclopentadieno (**Esquema 2**), o 3 (com anel oxazolínico) não funciona como catalisador, porém 1 e 2 (com anel imidazolínico) puderam ser aplicados observando-se respectivamente um excesso enantiomérico de 66% e 68% do produto exo. Desta forma, os ligantes imidazolínicos demonstram serem bons ligantes para a reação de catálise assimétrica e podem ser a única alternativa em determinados tipos de substratos.

Em 2002, utilizando uma variedade de compostos do tipo fosfina-imidazolina (PHIM) formando complexos com irídio, Pfaltz e colaboradores<sup>19</sup> reportaram ótimos resultados de excessos enantioméricos para a catálise enantiosseletiva de reações de hidrogenação, e em alguns casos foi observado que estes ligantes mostraram-se superiores aos equivalentes do tipo fosfina-oxazolina (PHOX) (**Esquema 3**). Em geral, com os compostos com N-arila, apresentaram as melhores enantiosseletividades.



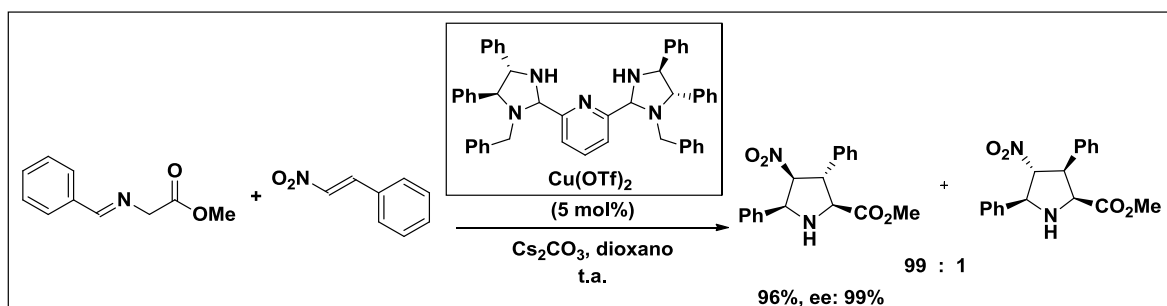
**Esquema 3.** Catálise enantiosseletiva de reação hidrogenação utilizando ligante PHIM e PHOX complexado com irídio.

Em 2003, Busacca<sup>20</sup> apresentou uma nova classe de ligantes derivados da imidazolina e realizou uma série de reações de Heck envolvendo catálise assimétrica. A utilização destes ligantes nestas reações apresentaram ótimos rendimentos e excessos enantioméricos e nestes casos, superiores a ligantes do tipo (S)-*t*-Bu-fosfina-oxazolina (PHOX) e 2,2'-bis(difenilfosfina-1,1'-binaftila (S)-BINAP (**Esquema 4**).



**Esquema 4.** Catálise enantiosseletiva de reação de Heck utilizando ligante derivado da imidazolina e comparações com catálise com PHOX e (S)-BINAP.

Em 2010, Arai<sup>21</sup> e colaboradores aplicaram o ligante (bis-imidazolidina-piridina) PyBidene (**Esquema 5**) na reação entre um iminoéster e o nitroestireno, e após otimização das condições reacionais, utilizando carbonato de céσιο, com 5 mol% do catalisador em dioxano, obtiveram um dos produtos em 99% de excesso enantiomérico.



**Esquema 5.** Catálise enantiosseletiva utilizando o ligante PyBidene.

Reaction scheme showing the synthesis of a chiral oxazolidinone derivative:

Starting materials: Methyl 2-((E)-3-oxo-3-phenylprop-1-en-1-yl)carbamate and Methyl 2-((E)-3-oxo-3-phenylprop-1-en-1-yl)carbamate (with a nitro group).

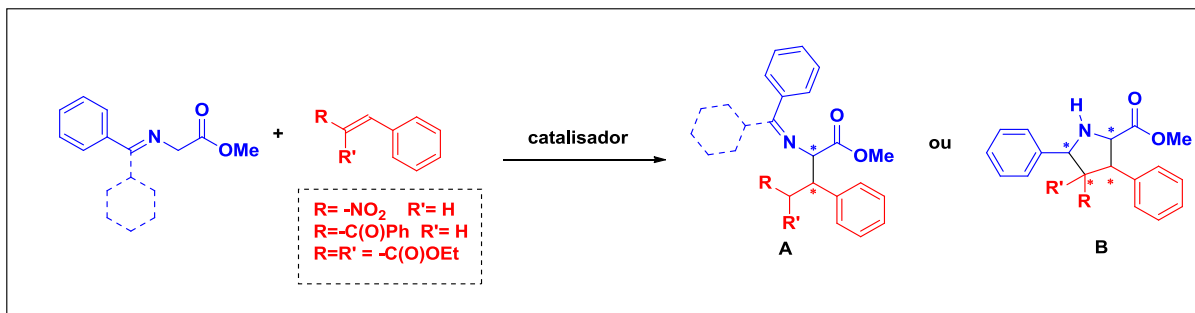
Reaction conditions:

- Catalyst:  $\text{Ni}(\text{OAc})_2$  (10 mol%)
- Solvent:  $\text{CH}_3\text{CN}$
- Base:  $\text{K}_2\text{CO}_3$
- Temperature:  $-10^\circ\text{C}$

Product: A chiral oxazolidinone derivative, specifically methyl 2,3,4-triphenyl-5-nitro-oxazolidin-5-ylideneacetate, obtained in 99% yield and 97% enantiomeric excess (ee).

A química envolvendo iminas derivadas de ésteres da glicina e da benzofenona apresenta grande potencial para a obtenção de  $\alpha$ -aminoácidos enantiomericamente puros, particularmente os não-proteinogênicos. As principais metodologias descritas para este fim envolvem a catálise por transferência de fase quiral, método muito difundido desde o trabalho pioneiro realizado por O'Donnell e colaboradores em 1989.<sup>23</sup> Além da aplicação na síntese de aminoácidos, as iminas derivadas de ésteres da glicina e benzaldeídos substituídos têm sido utilizadas na síntese estereosseletiva de heterociclos de cinco membros altamente substituídos (pirrolidinas), promovida por diversos catalisadores.<sup>24</sup>

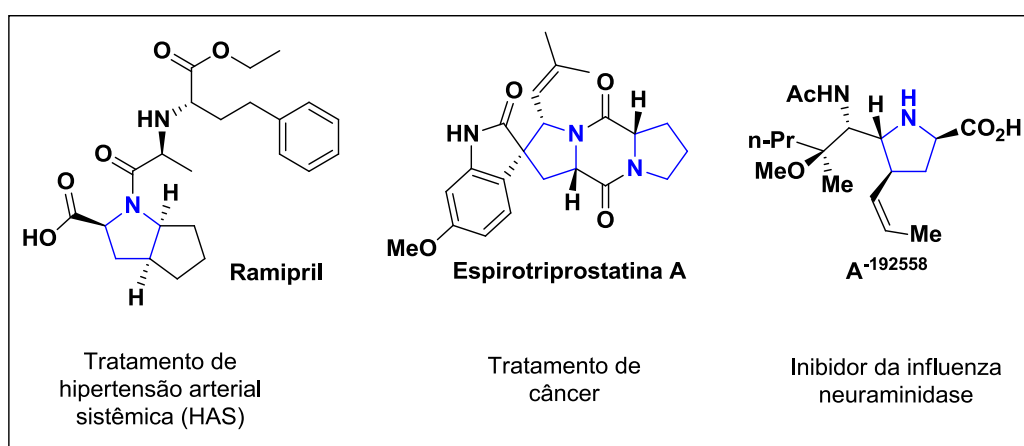
29



**Esquema 7.** Reações catalisadas entre iminas derivadas de ésteres da glicina e benzaldeídos substituídos.

Os produtos de ciclização **B** são de grande interesse, pois em apenas uma etapa reacional é possível obter produtos com até quatro centros estereogênicos definidos no heterociclo pirrolidínico. A importância dos anéis pirrolidínicos densamente substituídos se dá pelo fato de estarem presentes em inúmeros compostos bioativos,<sup>25</sup> conforme ilustrado pelos três exemplos na **figura 7**.

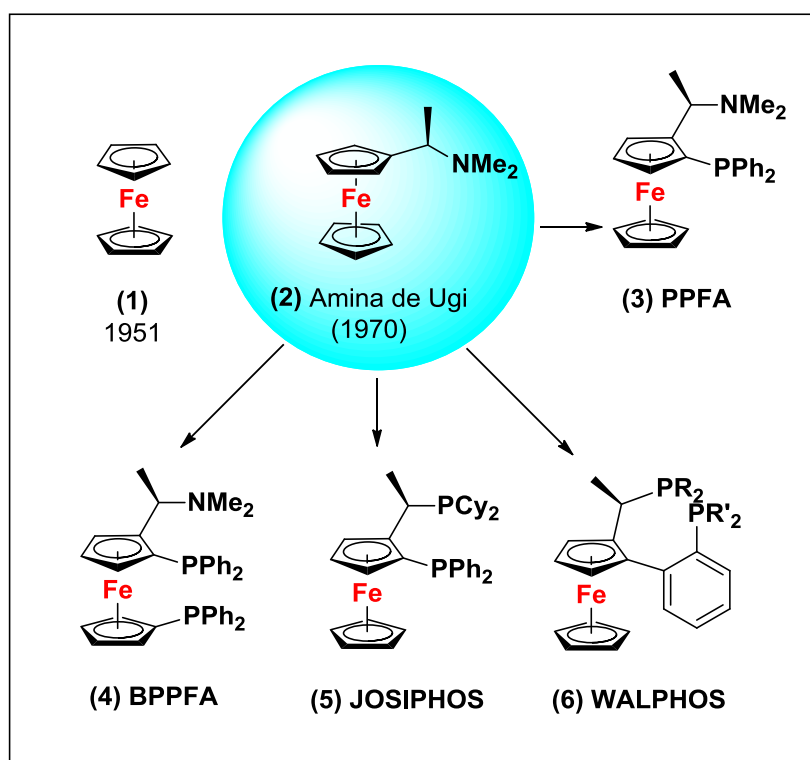
Observa-se que os três compostos apresentados exibem funções que podem ser aplicados na área da saúde e tratamento de doenças. O ramipiril age como inibidor da enzima conversora de angiotensina (iECA) e é utilizado para o tratamento de hipertensão arterial sistêmica (HAS),<sup>26</sup> a espirotrprostatina A pode atuar como agente antineoplásico sendo aplicada no tratamento de câncer<sup>27</sup> e o composto A<sup>-192558</sup> é um potente inibidor da influenza neuraminidase (NA).<sup>28</sup>



**Figura 7.** Exemplos de compostos bioativos e suas respectivas aplicações.

Em catálise organometálica destacam-se ainda os ligantes “sanduíche” com metais de transição do tipo  $[\text{Me}(\eta^4\text{-C}_4\text{H}_4)(\eta^5\text{-Cp})]$ , que têm demonstrado grande importância e são amplamente utilizados.

Os íons metálicos mais comuns utilizados como cátions a serem complexados são os de ferro (**Figura 8**), principalmente por oferecerem uma maior reatividade nas transformações que envolvem os ligantes e também frente a ataques por vários eletrófilos,<sup>29</sup> enquanto os íons de cobalto fornecem uma menor suscetibilidade frente às reações de transformações dos ligantes e, além disso, apresentam um grande desafio para sua síntese, muitas vezes neste caso, com baixos rendimentos.



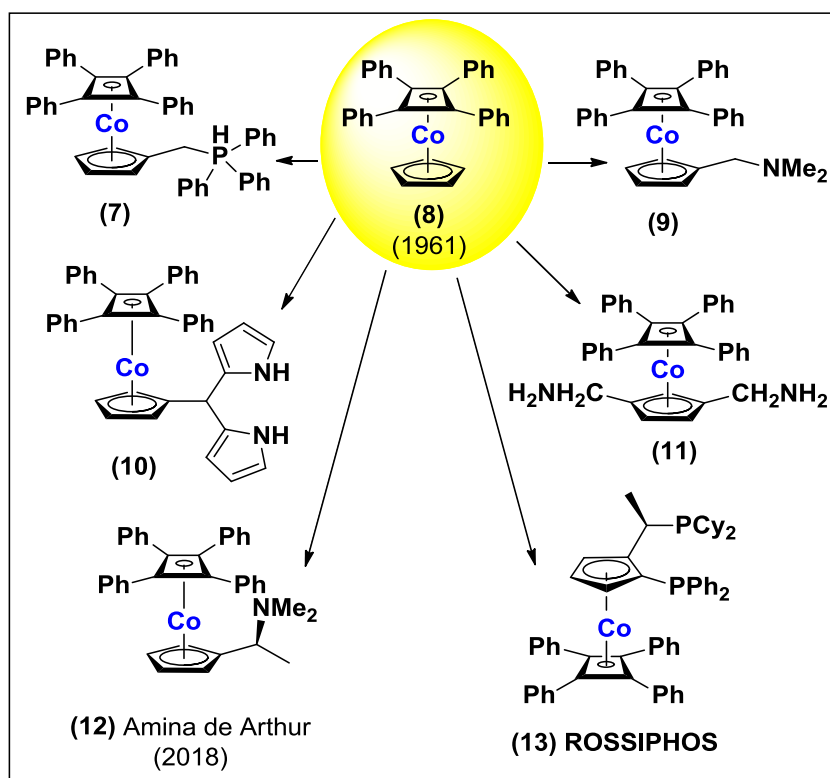
**Figura 8.** Primeiro composto derivado do ferroceno (1951) e outros exemplos de compostos populares também derivados do ferroceno, desenvolvidos e reportados.

Apesar disso, em 1961, Nakamura e Hagihara reportaram pela primeira vez a síntese do ligante  $[\text{Co}(\eta^4\text{-C}_4\text{Ph}_4)(\eta^5\text{-Cp})]$ <sup>30</sup>, no qual o ciclobutadieno (Cb) apresenta quatro substituintes do tipo fenila, o que conferiu desta forma melhor acessibilidade e facilidade para sua síntese e uma versatilidade frente a modificações estruturais, como se observou posteriormente<sup>31</sup> (**Figura 9**).



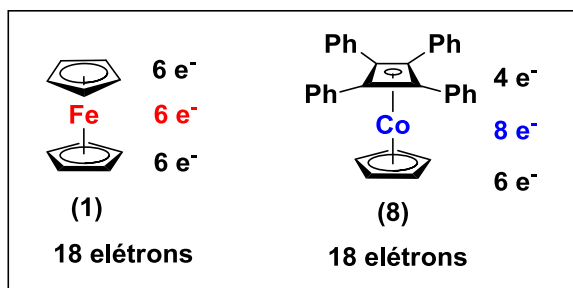
Além disso, o sucesso da utilização de derivados destes complexos em catálise assimétrica revelou que a presença das fenilas no anel Cb seria um fator chave estruturalmente e eletronicamente, para uma alta enantiosseletividade.<sup>32,8</sup>

Como resultado, a utilização do íon cobalto neste tipo de ligante ganhou maior visibilidade e se mostrou promissora, despertando maior interesse para exploração de suas possíveis aplicações.



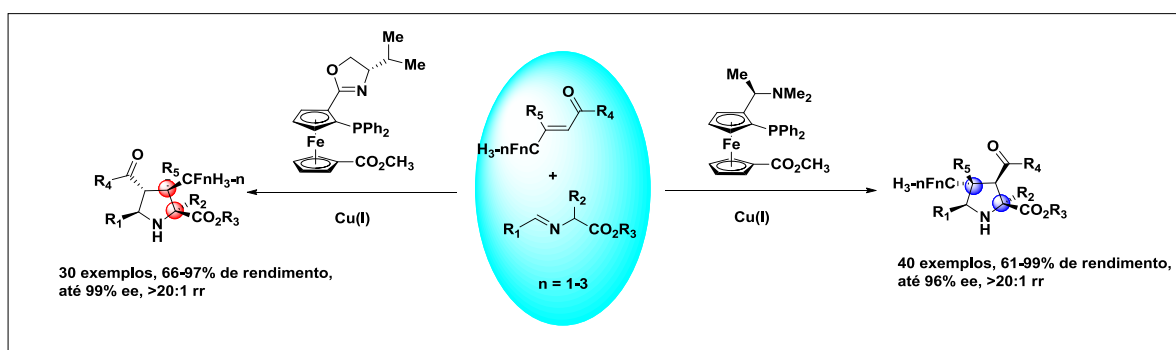
**Figura 9.** Primeiro composto do tipo  $[\text{Co}(\eta^4\text{-C}_4\text{Ph}_4)(\eta^5\text{-Cp})]$  desenvolvido (1961) e exemplos de ligantes derivados.

Os compostos organometálicos do tipo sanduíche possuem grupos orgânicos interpostos pelo íon do metal de transição que por sua vez, forma ligações hápticas ( $\eta$ ) com estes grupos. Considerando estado de oxidação +2 e +1 para os íons dos metais de transição ferro e cobalto (grupos 8 e 9 da tabela periódica), respectivamente, identifica-se a regra dos 18 elétrons para ambos os compostos 1 e 8 (**Figuras 8 e 9**). Observa-se que o íon ferro fornece 6 elétrons enquanto o íon cobalto, 8 elétrons, além disso, em ambos os casos, o ligante ciclopentadieno (Cp) doa 6 elétrons (não neutro) e no caso do composto 8, o ligante ciclobutadieno (Cb) doa 4 elétrons (neutro).<sup>33</sup>



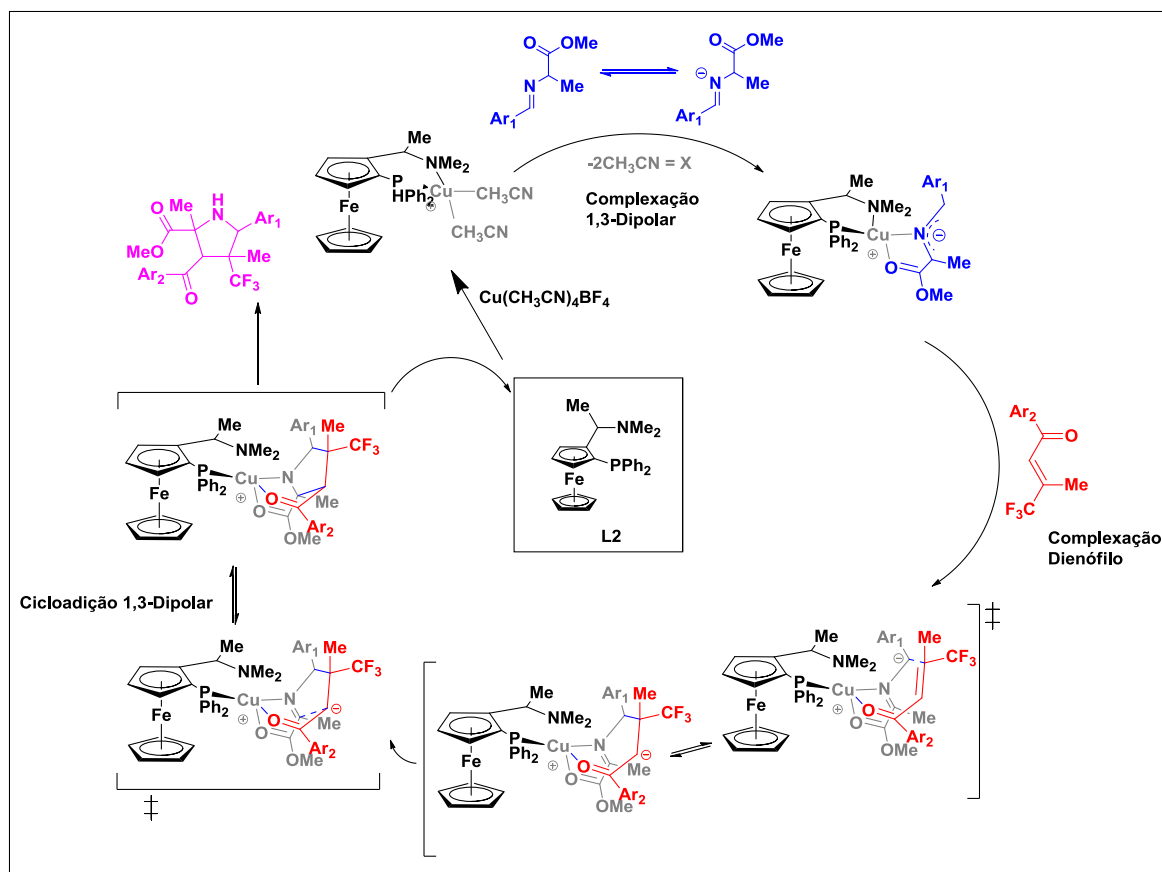
**Figura 10.** Aplicação da regra dos 18 elétrons para os compostos sanduíche 1 e 8.

Em 2018, Zhang e colaboradores<sup>34</sup> desenvolveram um método eficiente para a síntese enantiosseletiva e regiodivergente de duas pirrolidinas polissubstituídas de regioseletividades distintas com dois centros estereogênicos a partir da reação de catálise entre iminoésteres  $\alpha$ -substituídos e  $\beta$ -fluorometil  $\beta,\beta$ -enonas dissustituídas via cicloadição [3+2] intermolecular com utilização de ligantes do tipo ferroceno complexados com cobre (I) (**Esquema 8**).



**Esquema 8.** Catálise de reações entre iminoésteres  $\alpha$ -substituídos e  $\beta$ -fluorometil  $\beta,\beta$ -enonas dissustituídas com utilização de ligantes do tipo ferroceno complexados com cobre (I).

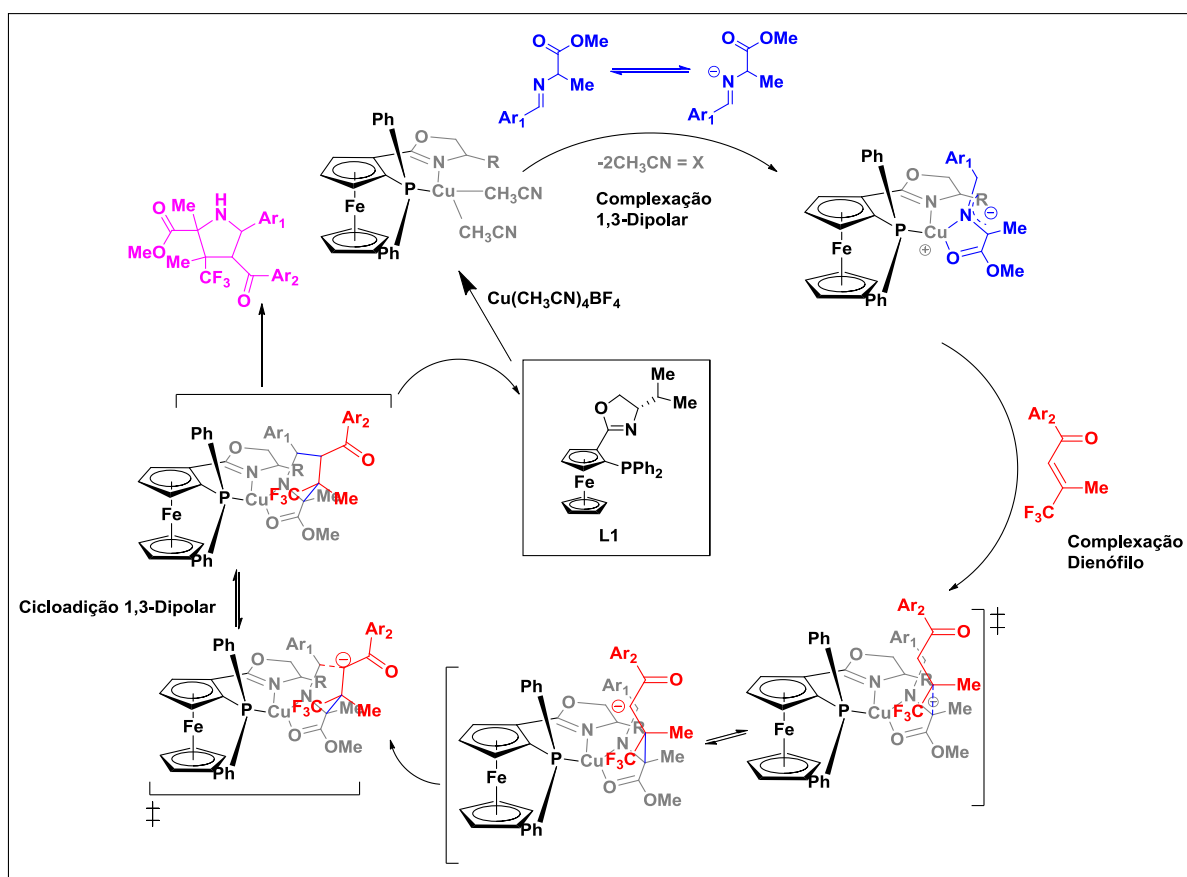
Neste trabalho, concluiu-se que o fator da regiodivergência estava ligado ao tipo de ligante utilizado. Neste caso, a partir de estudos mecanísticos e cálculos computacionais, notou-se que o ligante sem o anel oxazolinico mecanisticamente atuava como um ligante pseudobidentado, uma vez que quando o complexo se ligava à enona (ligação Cu-O com o oxigênio carbonílico), ocorria a quebra da ligação com o nitrogênio do grupo NMe<sub>2</sub> (**Esquema 9**).



**Esquema 9.** Ciclo catalítico para o ligante sem o anel oxazolinico (**L2**) proposto com base no artigo de Zhang.

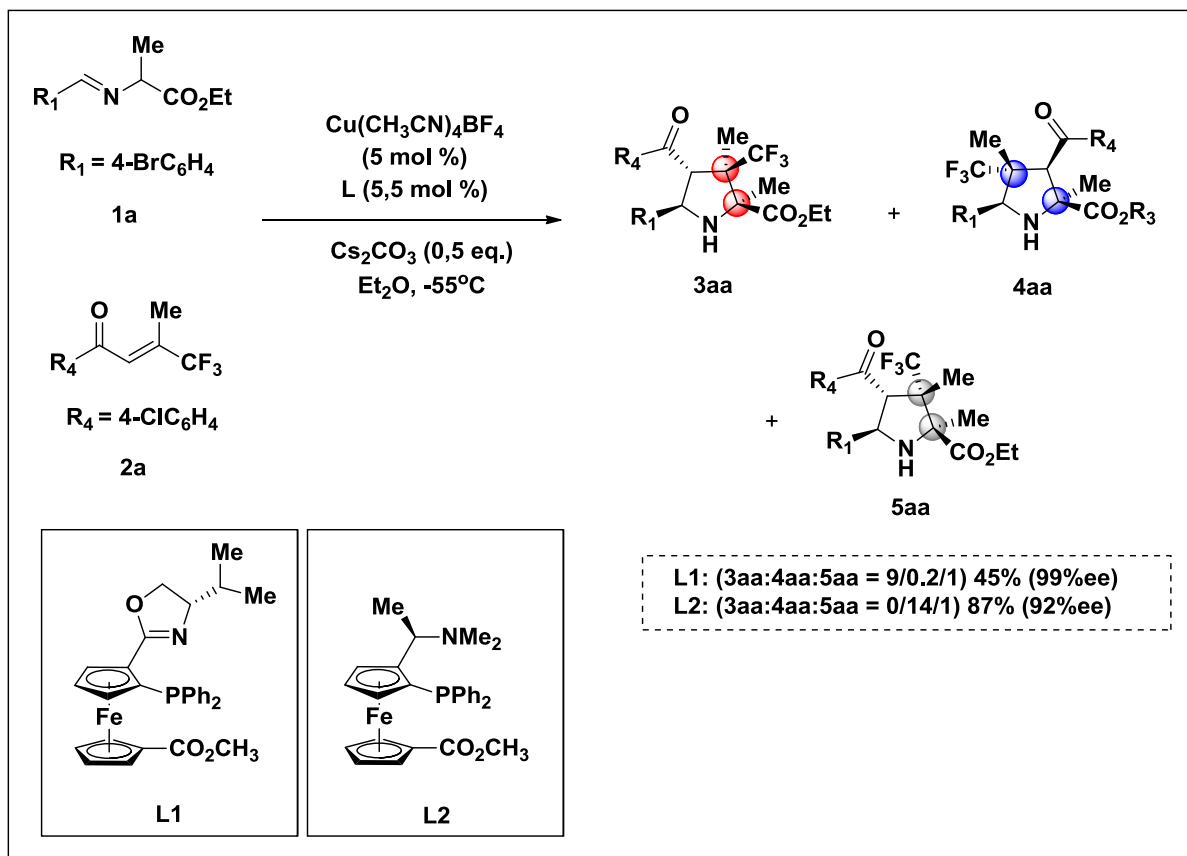
A efetividade da enantiosseletividade na catálise assimétrica, geralmente é associada à maximização da diferença dos efeitos estéricos gerados estruturalmente por um determinado ligante quiral em um complexo quiral quando aplicado em uma reação, a fim de favorecer certas conformações, e interações em detrimento de outras em etapas chaves de um mecanismo. Além disso, os efeitos eletrônicos também desempenham uma importante função, principalmente em ligantes fosforados.<sup>35</sup>

No ligante com o anel oxazolinico, o fósforo e o nitrogênio permaneciam ligados ao cobre durante todo o processo, desta forma, atuando como um ligante bidentado. Isto foi justificado como resultado da distribuição eletrônica pelo complexo durante estado de transição do processo catalítico (**Esquema 10**), do efeito do impedimento estérico e a interação  $\pi$ - $\pi$  entre os dois anéis aromáticos do iminoéster e da enona.



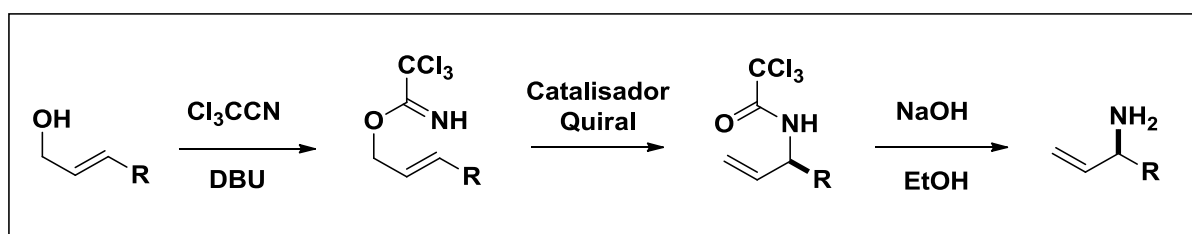
**Esquema 10.** Ciclo catalítico para o ligante com o anel oxazolinico (**L1**) proposto com base no artigo de Zhang.

Notou-se também que a natureza e o tipo de ligação entre o ligante e o metal no complexo quiral (mono ou bidentada), são fatores que afetam a estereosseletividade na formação de produtos, uma vez que os efeitos estéricos e eletrônicos variam. Considerando as mesmas condições reacionais, para o ligante **1**, obteve-se 99% ee para o regioisômero **3aa** e no caso do ligante **2**, 92% ee para o regioisômero **4aa** (**Esquema 11**).

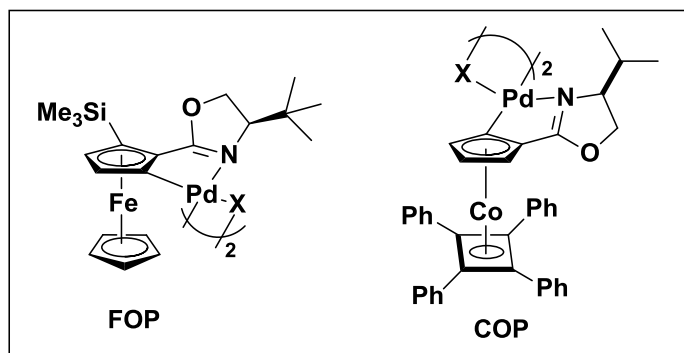


**Esquema 11.** Regiosseletividade e enantiosseletividade na formação de produtos por reações entre iminoésteres  $\alpha$ -substituídos e  $\beta$ -fluorometil  $\beta,\beta$ -enonas dissustituídas

Em 1999, Overman e colaboradores reportaram que paladaciclos planares quirais do tipo ferroceno (FOP) (**Figura 10**) ativados por sais de prata estavam entre os melhores catalisadores para a síntese de aminas alílicas quirais via rearranjo [3,3] sigmatrópico (**Esquema 12**), resultando em rendimentos próximos de 67% e excesso enantiomérico de 91%.<sup>36</sup>

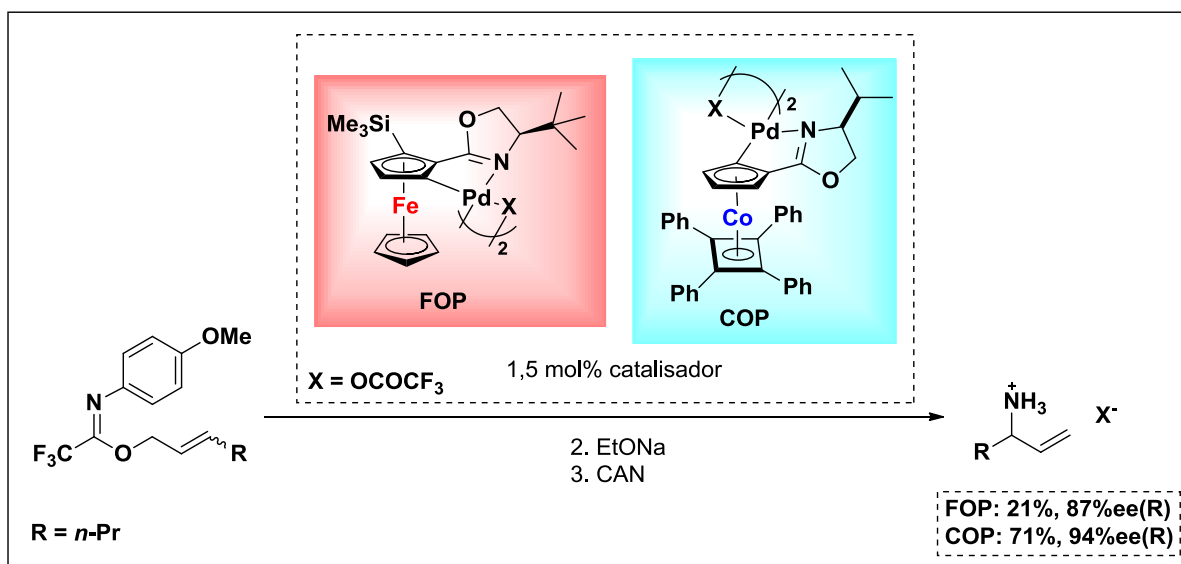


**Esquema 12.** Rearranjo Overman-Claisen.



**Figura 11.** Compostos FOP e COP empregados na catálise do Rearranjo do tipo Overman-Claisen.

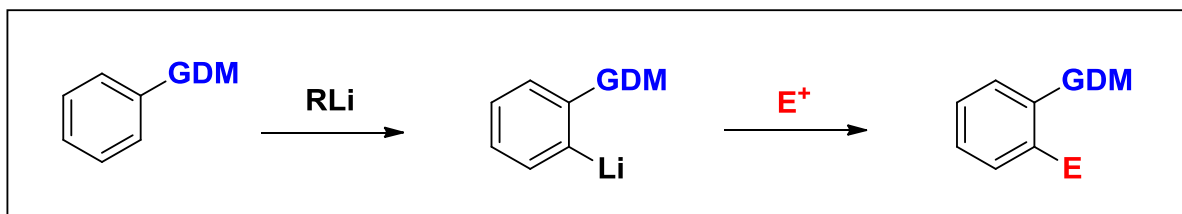
Em **2003**, outros estudos realizados por Overman, Richards e colaboradores indicaram que a utilização de paladaciclos derivados do cobalto e da oxazolina, onde há a utilização do ligante  $\text{CpCoC}_4\text{Ph}_4$  (COP) (**Figura 11**) em vez do tipo ferroceno (FOP) para a síntese de amins quirais alílicas via rearranjo [3,3] sigmatrópico, eram catalisadores melhores do que os de ferro (FOP), resultando em melhores excessos enantioméricos, promovendo também o rearranjo para os estereoisômeros E e Z, estando ativos em temperaturas entre 23-28°C mesmo na ausência de sais de prata.<sup>37</sup>



**Esquema 13.** Catálise assimétrica enantiosseletiva utilizando **COP** e **FOP** para formação de amins alílicas.

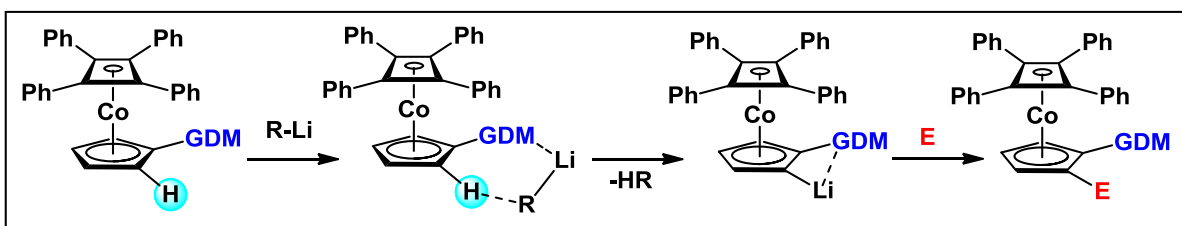
A funcionalização do anel aromático do ciclopentadieno nos compostos do tipo “sanduíche” geralmente é realizada de acordo com a reação de litiação orto-dirigida

de Glíman e Wittig, método utilizado para inserção de grupos no anel Cp, no qual utiliza-se um reagente do tipo alquil-lítio, gerando uma interação entre o lítio e um determinado grupo diretor presente no substrato e após a abstração do hidrogênio, adiciona-se um eletrófilo para obtenção do produto final (**Esquema 14**).<sup>38,39</sup>



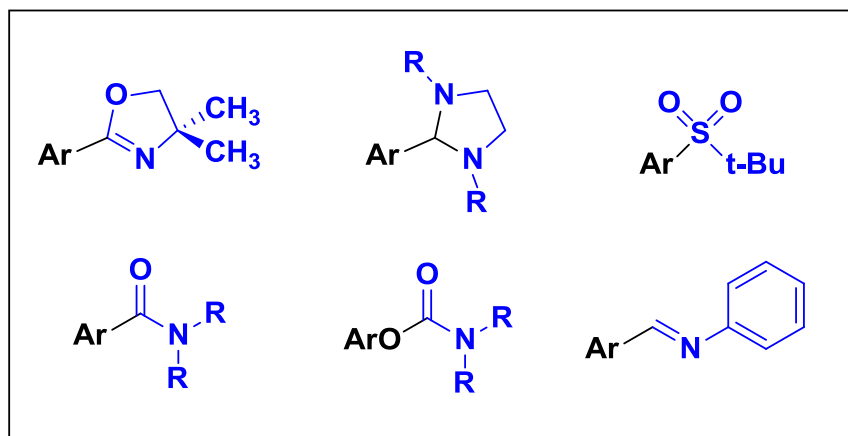
**Esquema 14.** Esquema geral para as reações de litiação orto-dirigidas de Glíman e Wittig.<sup>40</sup>

O **esquema 15** apresenta as interações geradas pela aproximação do reagente do tipo alquil-lítio com o substrato a partir do hidrogênio e do grupo diretor de metalacão GDM, auxiliando na saída de HR.



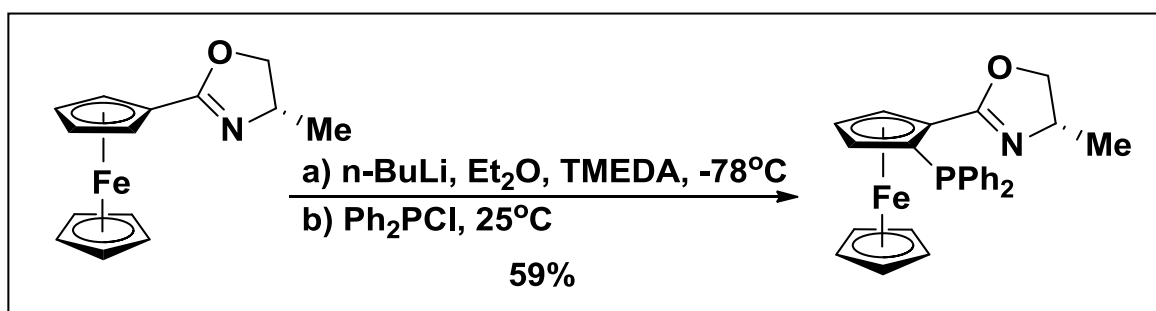
**Esquema 15.** Esquema Geral para as reações de Litiação Orto-Dirigidas para o  $(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4)\text{-}(\eta^4\text{-C}_4\text{Ph}_4)\text{Co}$ .

A litiação orto-dirigida geralmente exige certos grupos diretores definidos que favorecem a reação, alguns exemplos de bons GDMs estão representados na **figura 12**.<sup>40</sup> Observa-se que a oxazolina substituída, juntamente com outros compostos contendo heteroátomos, é considerada um bom GDM para essas reações.



**Figura 12.** Exemplos de bons GDMs.

Em 1996, Richards e Mulvaney reportaram um método para obtenção de um ligante derivado do ferroceno do tipo fosfina-oxazolina utilizando *n*-BuLi como reagente do tipo alquil-lítio e TMEDA como aditivo para a reação (**Esquema 16**).<sup>41</sup>

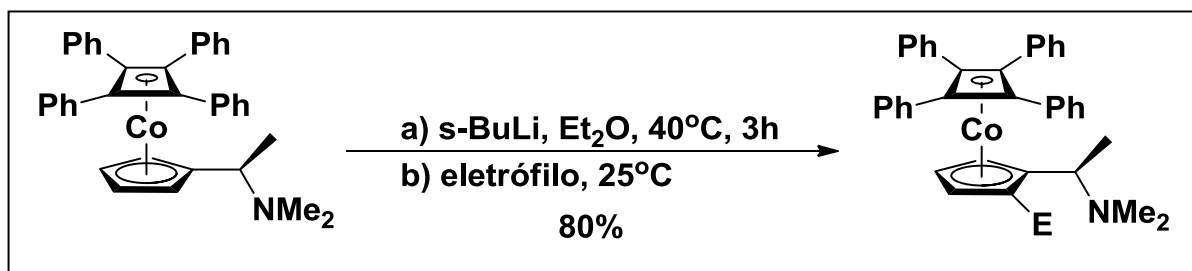


**Esquema 16.** Esquema reacional do método para inserção de grupo difenilfosfina em composto do tipo ferroceno desenvolvido por Richards e Mulvaney.

Como dito anteriormente, compostos derivados do cobaltoceno apresentam uma resistência maior a transformações e ataques por eletrófilos, porém foram reportados alguns casos eficientes para a obtenção de ligantes.

Em 2018, Richards e colaboradores,<sup>8</sup> utilizaram *s*-BuLi como reagente alquil-lítio, para síntese de um ligante a partir da amina de Arthur (**Esquema 17**) e obtiveram o produto desejado com um rendimento de 80%.

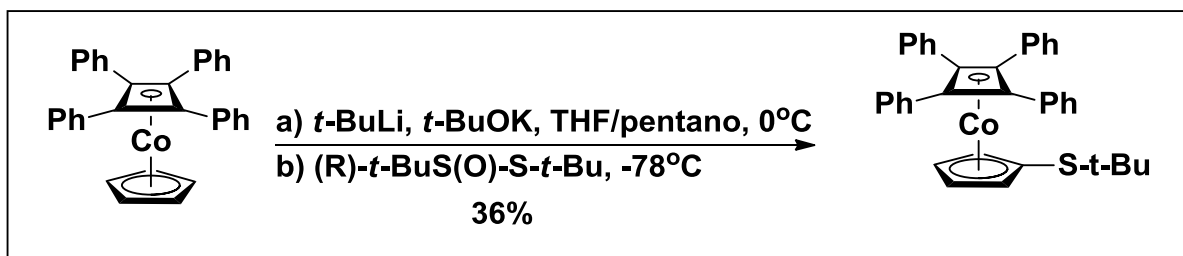




**Esquema 17.** Esquema reacional do procedimento para inserção de grupo em posição orto na “amina de Arthur” desenvolvida por Richards e colaboradores.

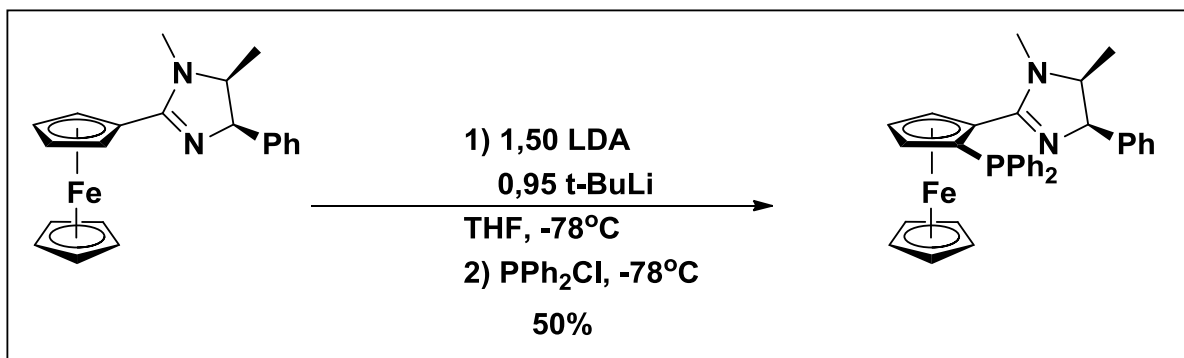
Durante o procedimento realiza-se um leve aquecimento do sistema (30-40°C) durante a primeira etapa de desprotonação do intermediário tosilado, condições estas análogas às utilizadas na litiação diastereosseletiva para a amina de Ugi<sup>42</sup> (**Figura 8**).

Em 2004, Carretero e colaboradores reportaram um método efetivo para a introdução de um grupo do tipo S-*t*-Bu ao anel Cp de um composto cobaltoceno utilizando uma combinação de *t*-BuLi e *t*-BuOK, devido ao insucesso na utilização de apenas *n*-BuLi, *s*-BuLi, *t*-BuLi ou mesmo com adição do aditivo TMEDA. (**Esquema 18**).<sup>43</sup>



**Esquema 18.** Esquema reacional do método de inserção de grupo S-*t*-Bu em composto do tipo cobaltoceno desenvolvido por Carretero e colaboradores.

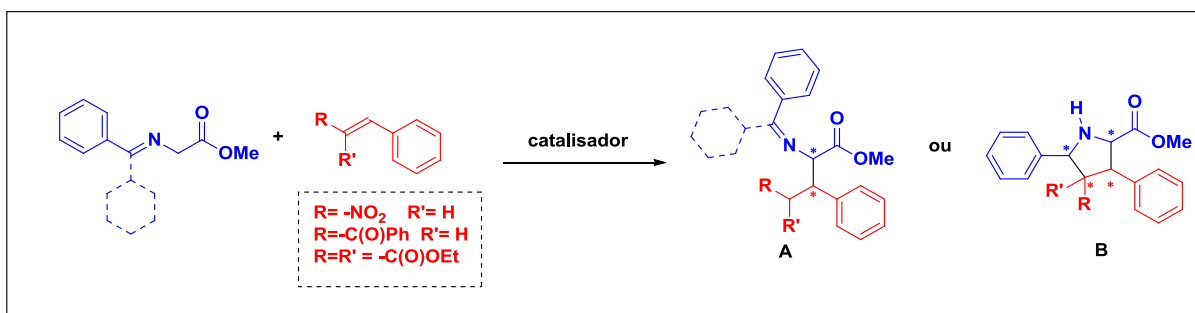
Em 2005, Peters e Fischer reportaram um método interessante para realização da orto-litiação utilizando compostos derivados do ferroceno e da imidazolina e uma mistura aproximadamente equivalente de LDA e *t*-BuLi (**Esquema 19**).<sup>16</sup> Neste método foi constatado que o LDA sozinho não tinha uma basicidade suficiente para obtenção de bons resultados na síntese, porém demonstrou ter uma grande influência sobre a diastereosseletividade na formação de produtos através do mecanismo de litiação orto-dirigida.



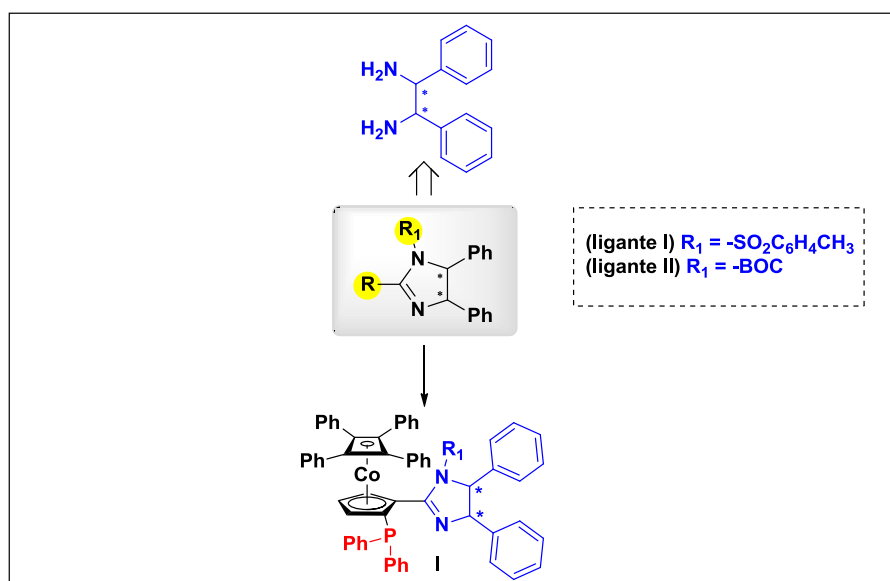
**Esquema 19.** Método de litiação orto-dirigida de compostos derivados do ferroceno e da imidazolina utilizando uma mistura de LDA e t-BuLi desenvolvido por Peters e Fischer.

## 2. OBJETIVOS

O projeto foi dividido em duas partes, onde a primeira tinha como objetivo a realização da síntese e caracterização de 2 ligantes inéditos derivados da imizadolina e cobaltoceno conforme a **figura 13** e na segunda etapa, a avaliação da possível aplicação destes ligantes em reações de catálise estereosseletiva frente a reações entre iminas derivadas de ésteres da glicina e benzofenona ou aldeídos e *trans*-nitroestireno e outros derivados  $\alpha,\beta$ -substituídos (**Esquema 7**), aplicando-se neste caso um estudo sistemático das condições experimentais (solvente, temperatura, bases, metais) com objetivo da verificação da influência destes fatores sobre a enantiosseletividade e reatividade frente a reações.



**Esquema 7.** Reações catalisadas entre iminas derivadas de ésteres da glicina e benzaldeídos substituídos.



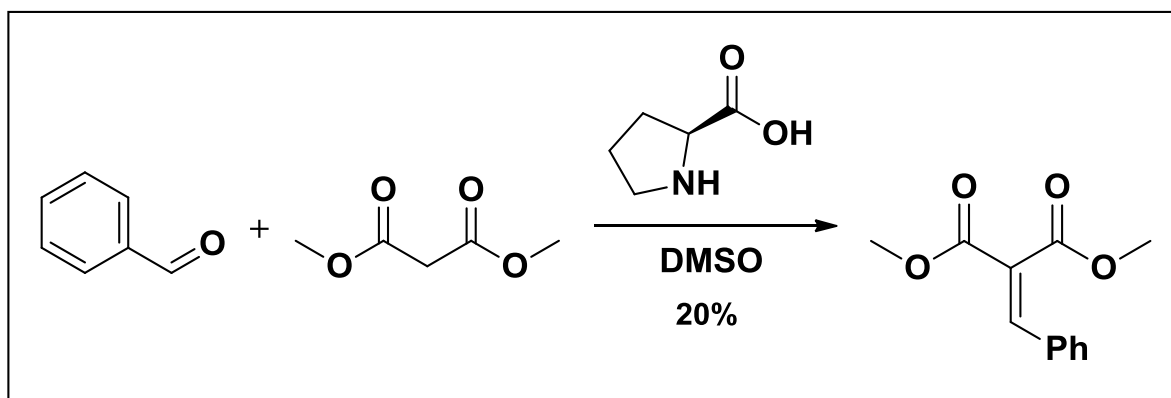
**Figura 13.** Ligantes quirais inéditos baseados na imidazolina e cobaltoceno a serem estudados.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1. Síntese dos reagentes para as reações de teste catalisadas pelos ligantes

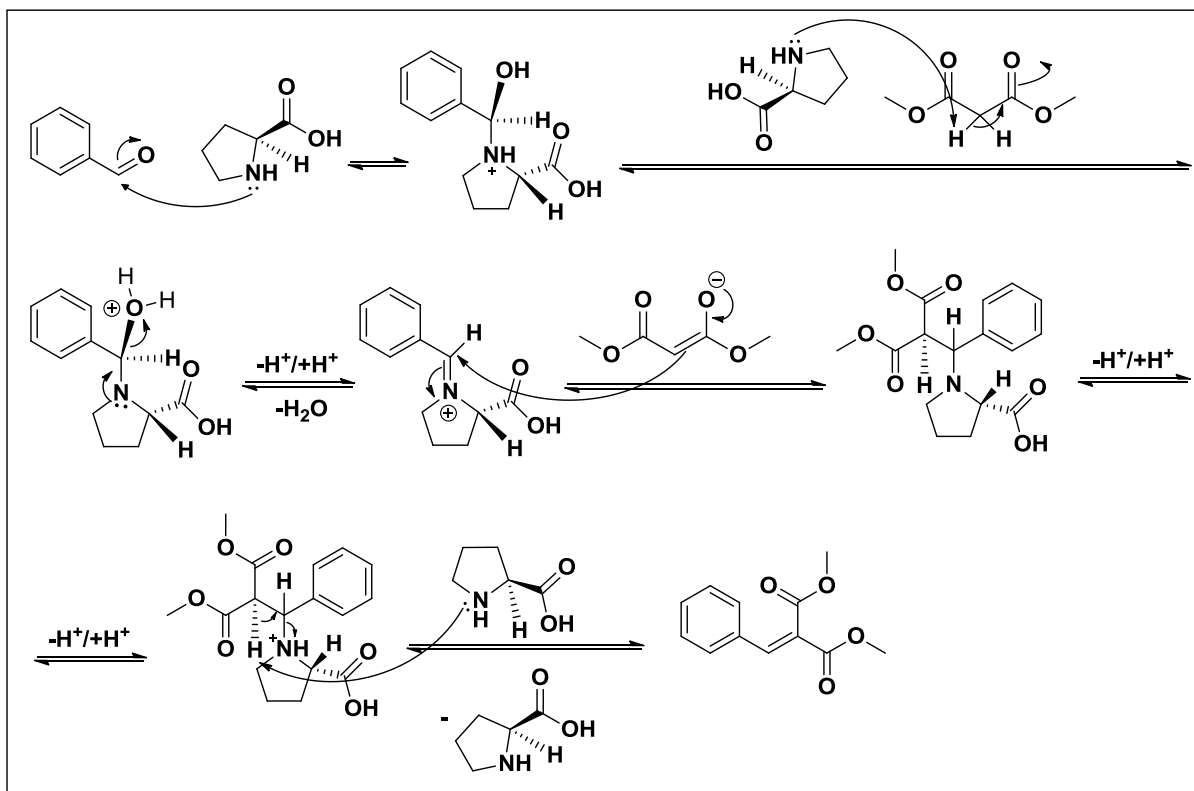
Ao início do projeto, antes da síntese dos ligantes propriamente, foram feitas tentativas para a preparação de um dos reagentes necessários como ponto de partida para as reações nas quais os catalisadores seriam testados.

O primeiro composto sintetizado foi o 2-benzilidenomalonato (**Esquema 20**). A condensação aldólica foi realizada em duplicata para otimização da conversão e consistiu na reação do benzaldeído com o organocatalisador L-prolina e com o malonato de dimetila em DMSO.<sup>44</sup>

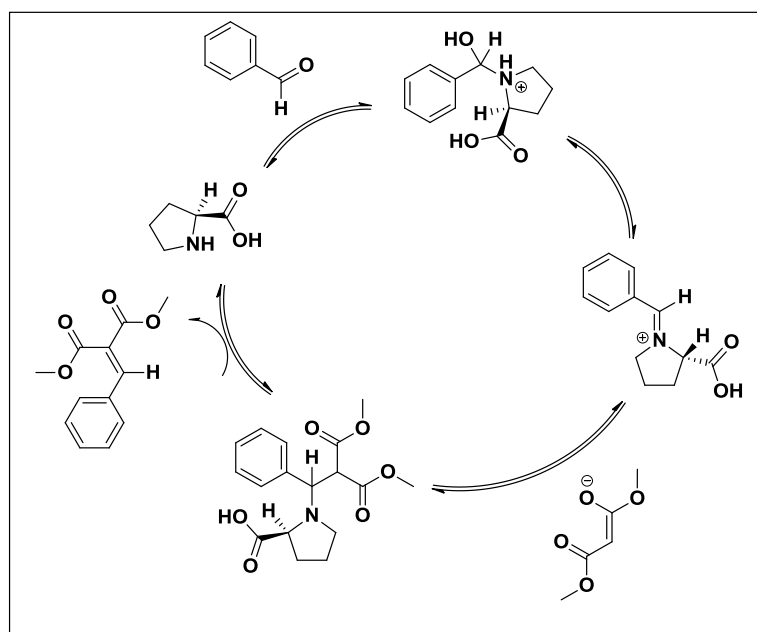


**Esquema 20.** Esquema Reacional para a síntese do 2-benzilidenomalonato de dimetila.

A catálise desta reação via geração do íon imínio ocorre devido à formação de uma ligação covalente transitória entre a L-prolina e o substrato benzaldeído, na etapa de adição à carbonila como observado pelo **esquema 21** e ciclo catalítico (**Esquema 22**).



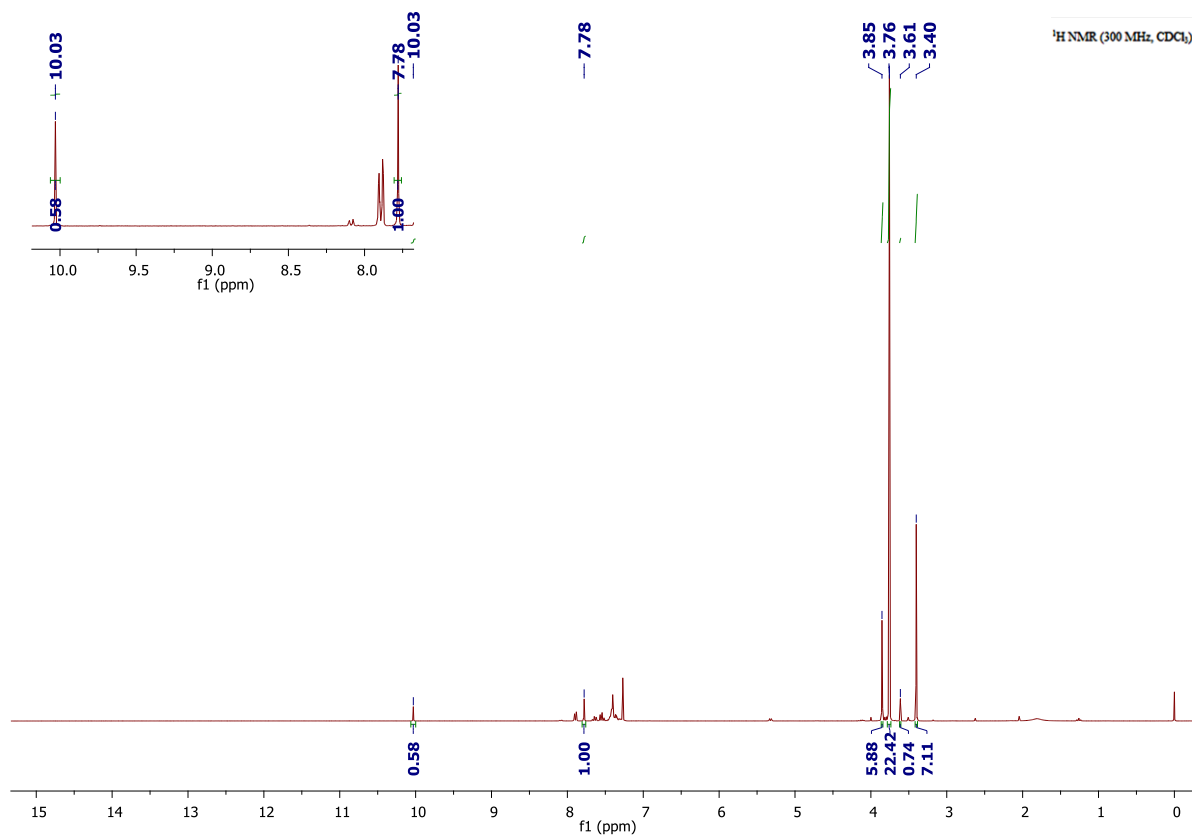
**Esquema 21.** Mecanismo para síntese do 2-benzilidenomalonato.



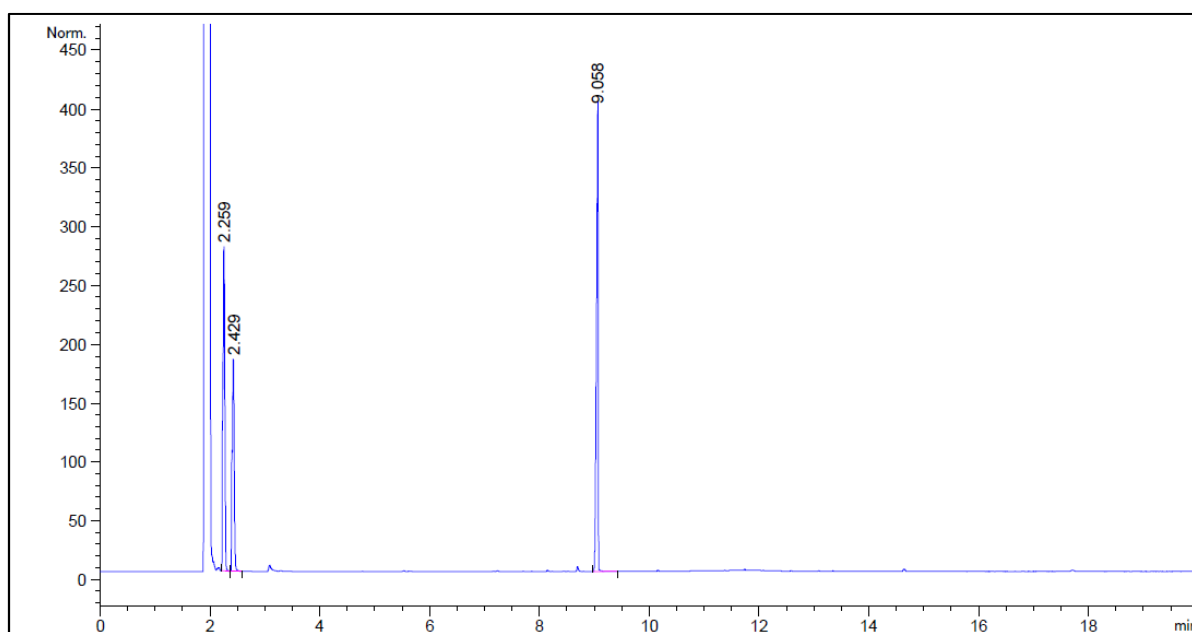
**Esquema 22.** Ciclo catalítico da reação de síntese do 2-benzilidenomalonato.

Tal como no procedimento realizado no artigo de referência, a reação promoveu a conversão de apenas uma parcela de benzaldeído (reagente limitante) no produto desejado, como observado através de análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (bruto) (**Figuras 14 e 17**). No primeiro caso houve 64% de conversão, e

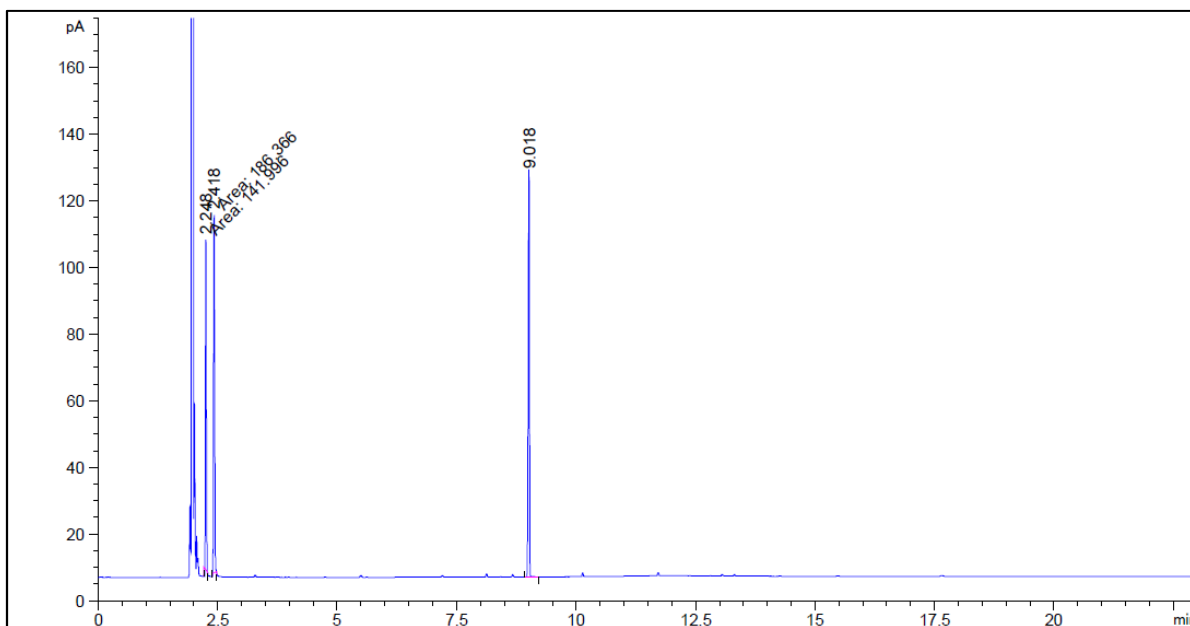
no segundo, 54% de conversão. O tempo de retenção obtido para o produto através de cromatografia gasosa foi de aproximadamente 9 min (**Figuras 15 e 16**).



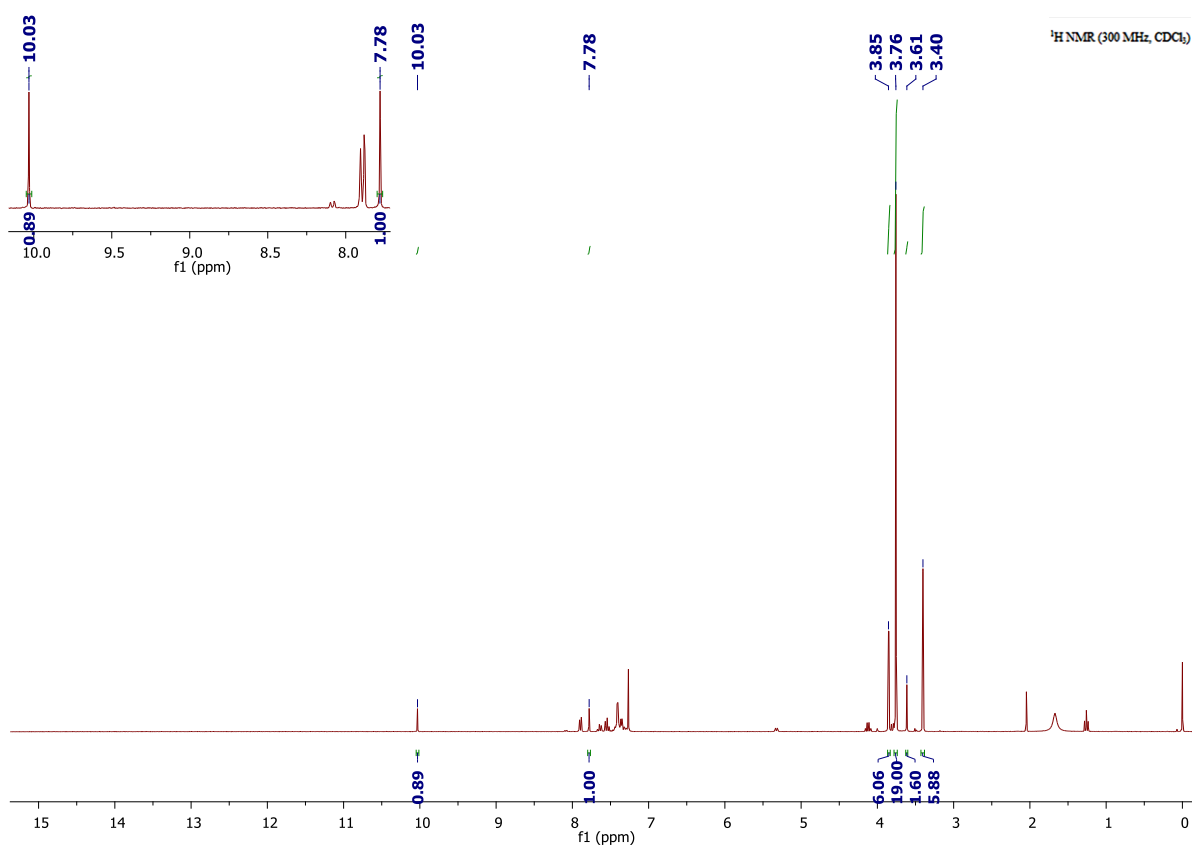
**Figura 14.** RMN <sup>1</sup>H do composto bruto (primeira reação)



**Figura 15.** Cromatograma do composto bruto (primeira reação).



**Figura 16.** Cromatograma do composto bruto (segunda reação)



**Figura 17.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto bruto (segunda reação).

Foram feitas duas tentativas para purificação do composto de interesse, sendo a primeira por cromatografia em coluna (9:1 hexano/acetato de etila), o que promoveu a separação apenas do reagente benzaldeído, porém não foi possível

separar o malonato de dimetila do produto. A separação efetiva foi somente possível através da realização de uma destilação. Considerando que o ponto de ebulição sob pressão reduzida do malonato de dimetila (69-71°C)<sup>45</sup> é inferior ao do produto (143-146°C)<sup>46</sup>, o reagente é retirado como destilado.

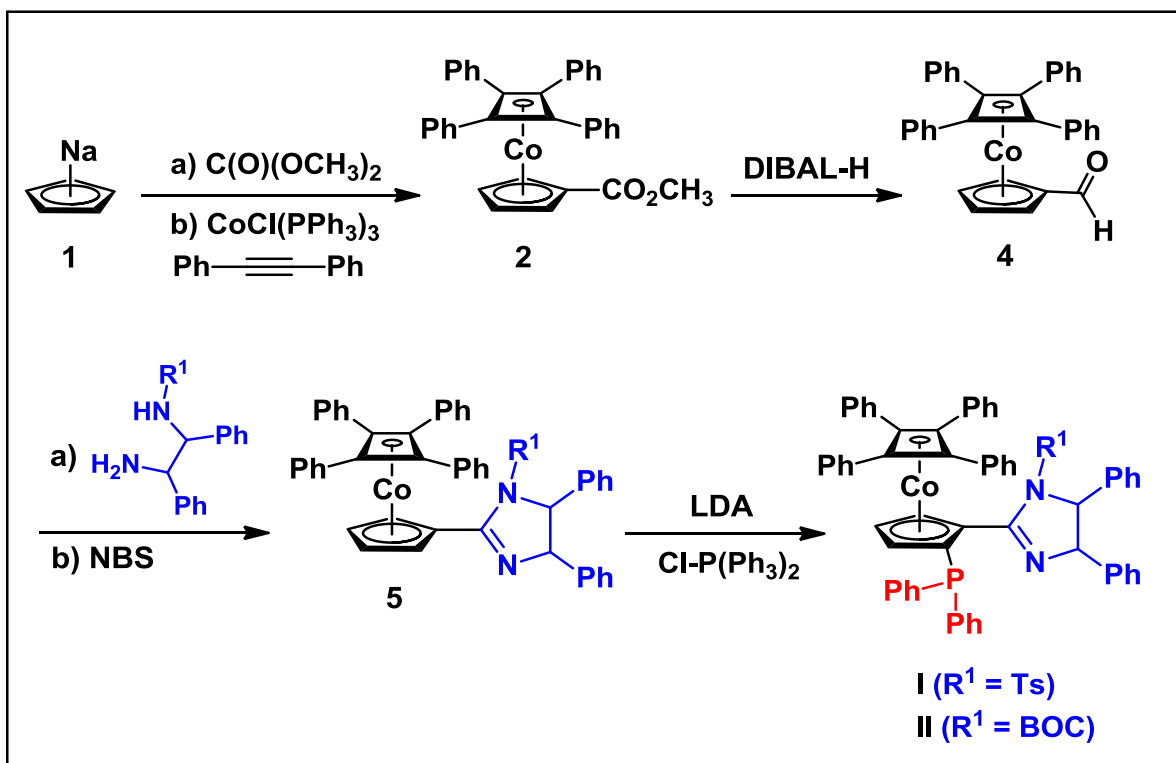
Na primeira reação, após o término da reação e a realização da inicial tentativa de purificação por coluna, o produto junto com o malonato de dimetila foi submetido à destilação sob pressão reduzida sob temperatura de 38°C e banho de aquecimento de 60°C gerando o produto isolado com rendimento de 20%.

Na segunda reação, após o término da reação foi feita somente a destilação, desta vez a pressão reduzida sob temperatura de 40°C e banho de aquecimento de 70°C com a obtenção do produto em 16% de rendimento.



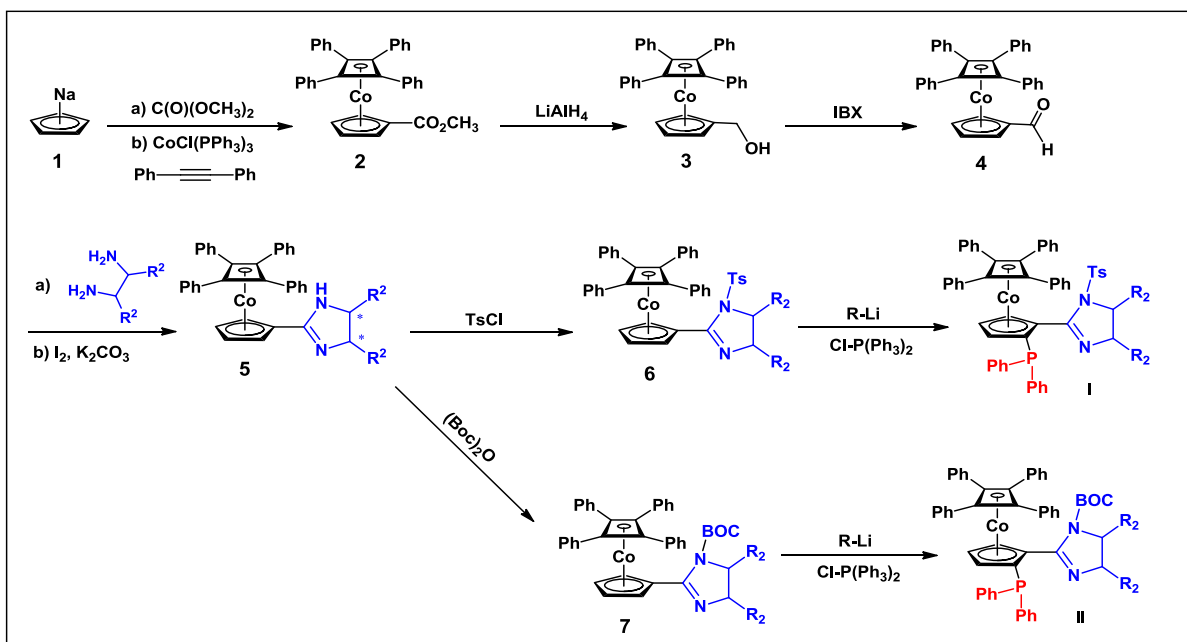
### 3.2. Síntese dos compostos organometálicos derivados do cobaltoceno

Considerando o objetivo da síntese dos primeiros ligantes inéditos (I e II, **Esquema 23**), partiu-se de uma rota sintética proposta (**Esquema 23**), cuja metodologia foi sendo alterada durante o projeto.



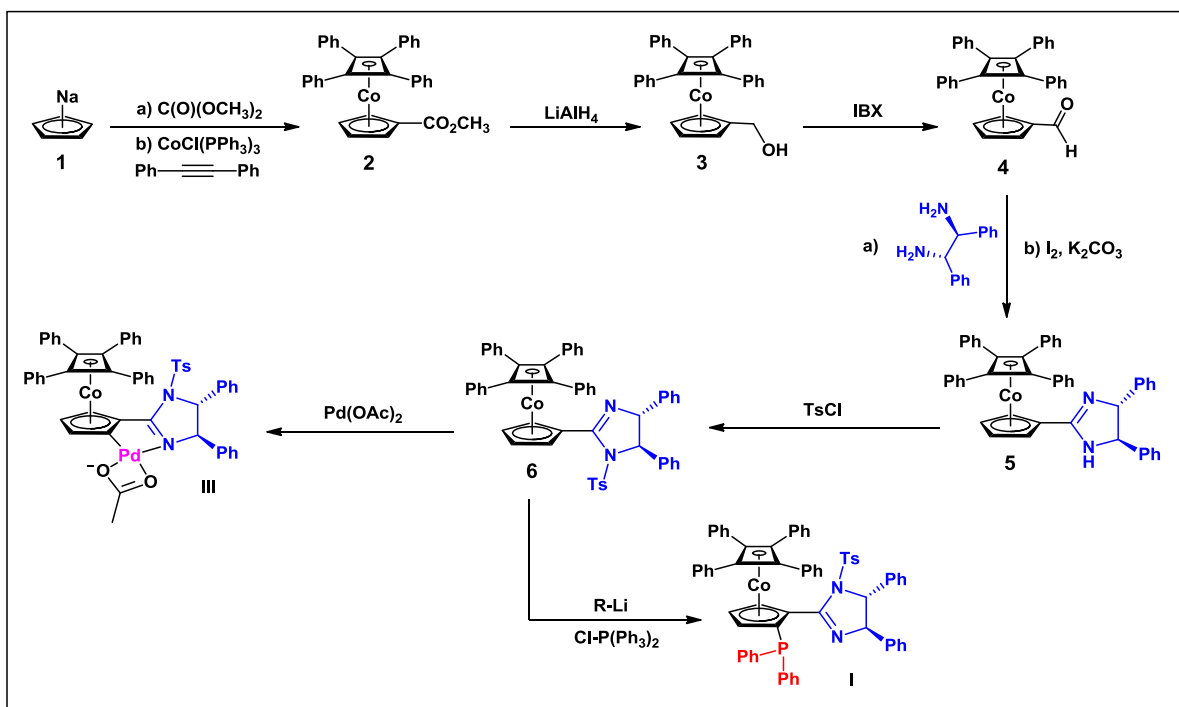
**Esquema 23.** Primeira rota sintética proposta para obtenção dos ligantes derivados do cobaltoceno.

Após a síntese do composto **1** (**Esquema 23**), verificou-se a necessidade da mudança de métodos, de modo que novos caminhos foram elaborados resultando em uma nova proposta de esquematização reacional (**Esquema 24**).



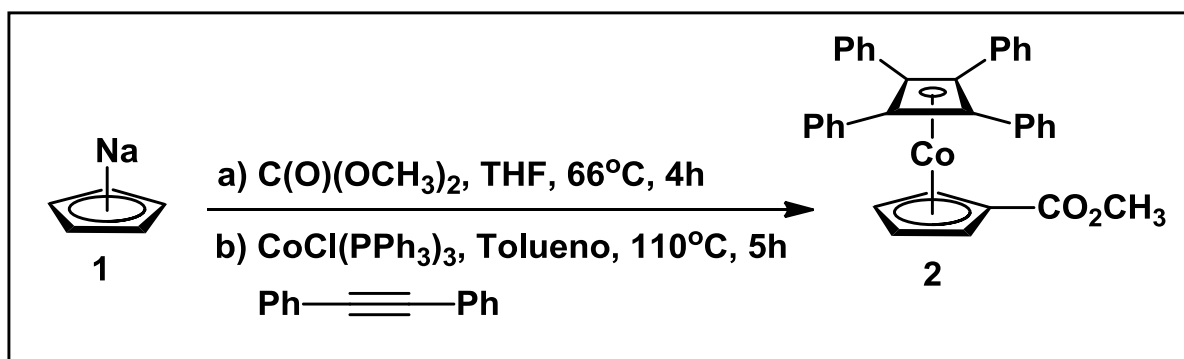
**Esquema 24.** Segunda rota sintética proposta para obtenção dos ligantes derivados do cobaltoceno.

Finalmente, durante a realização do projeto, devido à complexidade e dificuldade para atender os objetivos propostos inicialmente, a rota sintética para obtenção do ligante **II** foi eliminada, mantendo foco na rota para obtenção do ligante **I** juntamente com tentativas para síntese de um novo ligante alternativamente (ligante **III**, **Esquema 25**).



**Esquema 25.** Rota sintética final com as reações realizadas durante o projeto.

Para a obtenção do intermediário **2** (**Esquema 26**), foram utilizados os reagentes carbonato de dimetila e difenil acetileno, que foram obtidos comercialmente e já estavam disponíveis no laboratório e os outros dois reagentes, o clorotris(trifenilfosfina)cobalto e o ciclopentadieneto de sódio, foram preparados previamente. É importante ressaltar que estes dois últimos também podem ser obtidos comercialmente, porém foram sintetizados devido à recomendação de que fossem preparados logo antes de sua utilização, justamente por conta de sua sensibilidade e da dificuldade relativa à sua conservação.<sup>47</sup>



**Esquema 26.** Síntese do intermediário **2**.

O clorotris(trifenilfosfina)cobalto foi preparado através da reação de cloreto de cobalto(II) hexahidratado e 3 equivalentes de trifenilfosfina em etanol sob atmosfera inerte (**Equação 1, Figura 18**), submetendo a reação à fluxo de nitrogênio e a um sistema de ultrassom por no mínimo 30 min, sendo em seguida mantido sob aquecimento entre 60°C e 70°C e agitação vigorosa por mais 30 min. Na sequência a redução do Co(II) para Co(I) foi promovida pela utilização de borohidreto de sódio que foi adicionado em intervalos de pequenas porções, causando a mudança de coloração da solução de azul cobalto até verde escuro e por último marrom escuro até a finalização da reação de redução.



**Figura 18.** Mudança de coloração do cloreto de cobalto (II) frente a adição de etanol (efeito da troca do solvente na segunda esfera de coordenação)

Ao final, obteve-se como produto um sólido marrom fino com um bom rendimento (65%), próximo ao reportado na referência utilizada (67%).<sup>48</sup> O produto foi mantido em dessecador para secagem, sendo por fim armazenado sobre baixa temperatura (~-80°C) em um freezer até o seu uso.

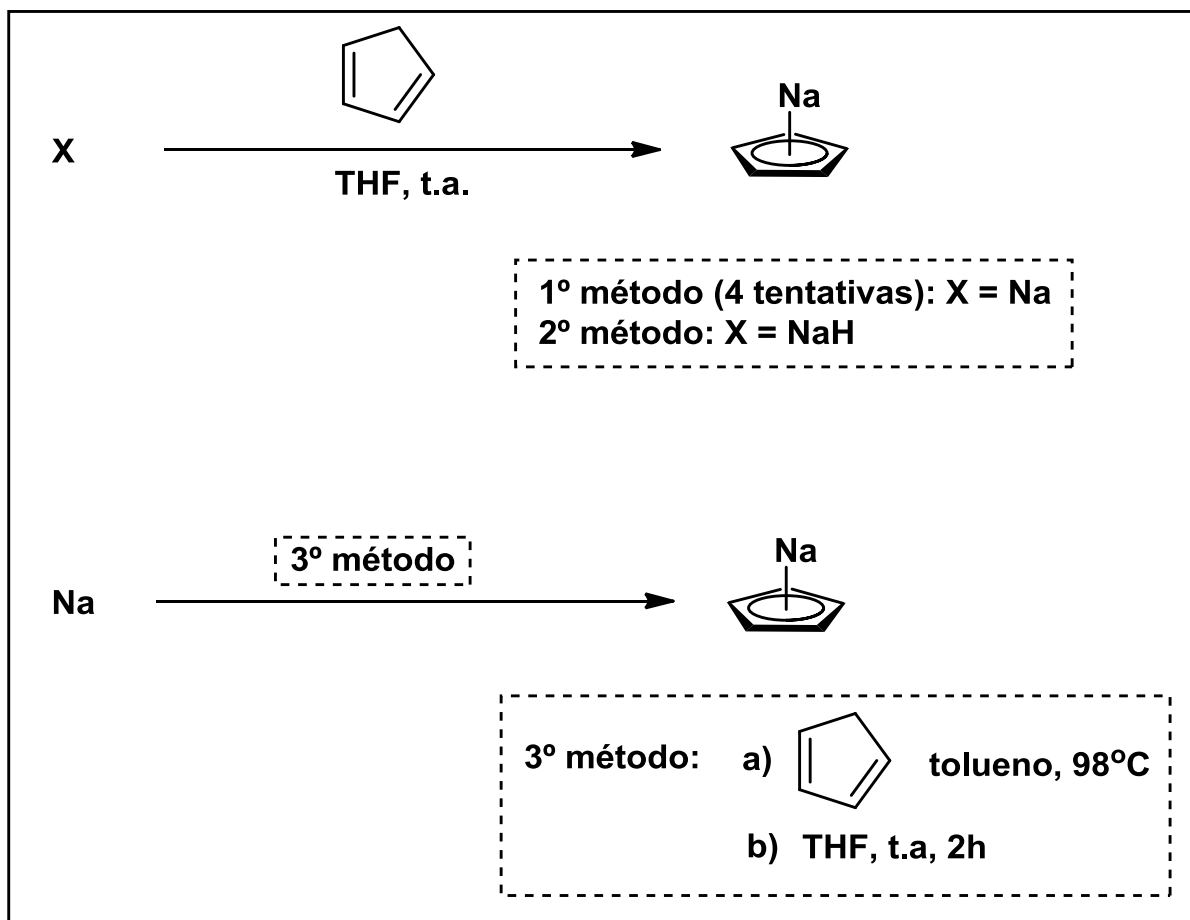


O produto da reação foi analisado por ponto de fusão em tubo selado. O resultado do ponto de fusão (178°C-180°C) foi adequado frente ao reportado pela literatura<sup>49</sup> (176-179°C), sendo a principal fonte de confirmação da obtenção do complexo desejado. A caracterização pela análise de infravermelho não foi realizada devido à necessidade de fazê-la em sistema fechado, sob atmosfera inerte, como indicado na literatura.<sup>50</sup>

O complexo de cobalto (I) foi preparado várias vezes durante o projeto, de acordo com a necessidade de sua utilização na síntese do intermediário **2**, sendo que em alguns casos, os produtos obtidos não foram utilizados devido a um grande desvio do ponto de fusão em relação ao descrito na literatura e também à mudança no aspecto e coloração (nestes casos o composto apresentou-se como um sólido grosso e de coloração esverdeada e que por sua vez, em algumas vezes, ocasionou problemas para filtração durante o processo de purificação deste produto). Isto se deve principalmente à sua sensibilidade em contato com o ar, ocorrendo a oxidação de volta para cobalto (II) e à reação que exige um intervalo de tempo mínimo de banho de ultrassom e de fluxo de nitrogênio.

Foram feitas seis tentativas iniciais para a síntese do ciclopentadieneto de sódio (NaCp) (**Esquema 27**), as quais se mostraram ineficazes para o isolamento do produto, que por sua vez é muito sensível, de difícil conservação e exige um sistema reacional de atmosfera inerte.

As tentativas realizadas de três formas distintas como observa-se no **esquema 27 (1º, 2º e 3º métodos)**, foram baseadas na metodologia de síntese de Hafner e Kaiser<sup>51</sup> (**1º método**), na qual utiliza-se sódio metálico como reagente e indica-se a realização da síntese em temperatura abaixo de 35-40°C, sem especificação da quantidade exata de horas de reação, que por sua vez, é acompanhada através da cor característica da solução no sistema que deverá ser rosa (**Figura 19**), evitando a coloração marrom escura (**Figura 20**), que por sua vez, é tida como consequência da exposição da solução ao ar.



**Esquema 27.** Resumo das seis primeiras tentativas para a síntese de **1**, baseadas no método de Hafner e Kaiser (**1º método**).<sup>51</sup>

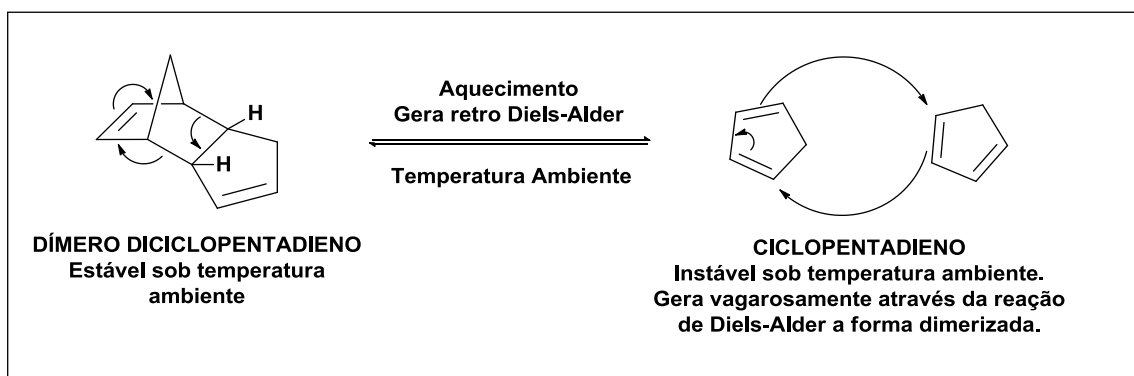


**Figura 19.** Solução de sódio metálico e ciclopentadieno em THF.



**Figura 20.** Solução de sódio metálico e ciclopentadieno em THF após algum tempo de reação.

Antes da síntese, foi necessário promover o craqueamento do dicitopentadieno (**Esquema 28**), reagente obtido comercialmente, com o auxílio de uma destilação fracionada. A destilação foi promovida por um banho de aquecimento de  $170^{\circ}\text{C}$  e a coleta do destilado em um balão com banho à  $-78^{\circ}\text{C}$ .<sup>52</sup>



**Esquema 28.** Equilíbrio de Diels-Alder para o dicitopentadieno.

Como observado no **esquema 28**, o dicitopentadieno é estável à temperatura ambiente, porém sob aquecimento, devido a uma reação pericíclica intramolecular promovida pela quebra das duas ligações  $\sigma$  que ligam os dois anéis de 5 membros e formação de duas novas ligações  $\pi$ , são geradas as suas duas estruturas monoméricas. Desta forma, é necessário realizar a destilação do dímero (reação de retro Diels-Alder) para obtenção do produto em forma monomérica (ciclopentadieno). Por outro lado, se exposto à temperatura ambiente, após algum tempo, devido à instabilidade do ciclopentadieno nestas condições, há a conversão das estruturas monoméricas, para a forma dimérica via reação de cicloadição de Diels-Alder.

As primeiras quatro tentativas de síntese de **1** foram realizadas tal como a síntese realizada por Hafner e Kaiser<sup>51</sup> (**1º método, Esquema 27**), onde utiliza-se sódio metálico, seguindo a mesma proporção de reagentes da referência em escalas diferentes e sob temperatura ambiente.

Adicionou-se o sódio metálico ao THF previamente seco, com posterior adição do ciclopentadieno e a reação permaneceu em agitação de um dia para outro. Observou-se inicialmente a coloração rosa da solução após adição do ciclopentadieno, porém, notou-se após algum tempo de agitação e aquecimento o escurecimento da solução para uma coloração marrom escura.

Pretendia-se inicialmente preparar o intermediário e armazená-lo com objetivo de utilizá-lo alguns dias depois, considerando que é um composto comercializado. Apesar disso, na primeira e terceira tentativas de isolamento do produto, após seu armazenamento, houve uma grande mudança de cor e aspecto (sólido preto) em relação à sua aparência inicial, condições nas quais não recomenda-se ser utilizado e portanto, foi descartado.

O produto da segunda e quarta tentativas foi utilizado diretamente na etapa de síntese de **2** (**Esquema 26**), porém a síntese foi ineficaz, não gerando o produto desejado.

O mesmo procedimento foi realizado em uma outra quinta tentativa, porém com a utilização de hidreto de sódio em vez do sódio metálico (**2º método, Esquema 27**).

Na sexta tentativa (**3º método, Esquema 27**), realizou-se novamente o mesmo procedimento, porém adicionou-se inicialmente tolueno como solvente da reação devido ao seu maior ponto de fusão (110,6°C) em relação ao THF (66°C), de forma a garantir um meio para a realização da fusão do sódio metálico com aumento de temperatura a aproximadamente 98°C (ponto de fusão do sódio metálico), e também, juntamente com a agitação vigorosa e aquecimento, houvesse a formação de um vórtice sob o qual seria feita a adição do ciclopentadieno, visando a otimização da reatividade do sódio frente ao mesmo.

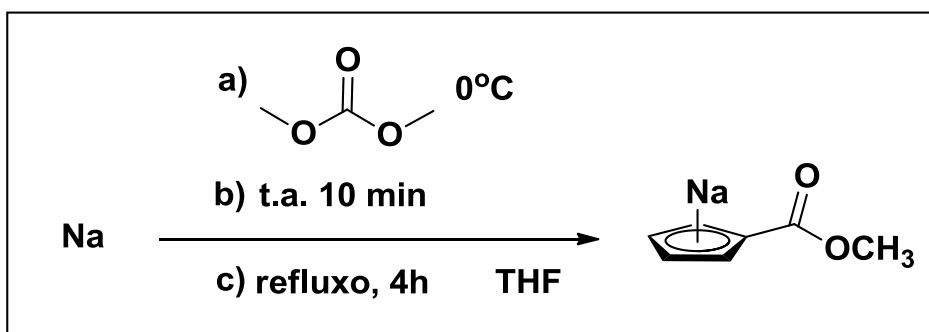
Devido à incapacidade de formação do vórtice desejado e juntamente, da manutenção do sódio fundido, a temperatura do banho foi reduzida novamente à temperatura ambiente e o tolueno foi removido e substituído por THF, com a posterior adição do monômero ao sistema, realizando-se novamente o procedimento convencional deixando o sistema sob agitação por 2h.



Ambos os produtos da quinta e sexta tentativas, assim como os da segunda e quarta tentativas, foram utilizados na etapa de síntese de **2** (**Esquema 26**), porém não observou-se a formação do produto desejado desta etapa.

Após verificação de que as tentativas se mostravam ineficazes através do método convencional,<sup>51</sup> tanto para o isolamento do produto NaCp como para utilização na síntese do **intermediário 2**, foram testados dois métodos alternativos para sua síntese.

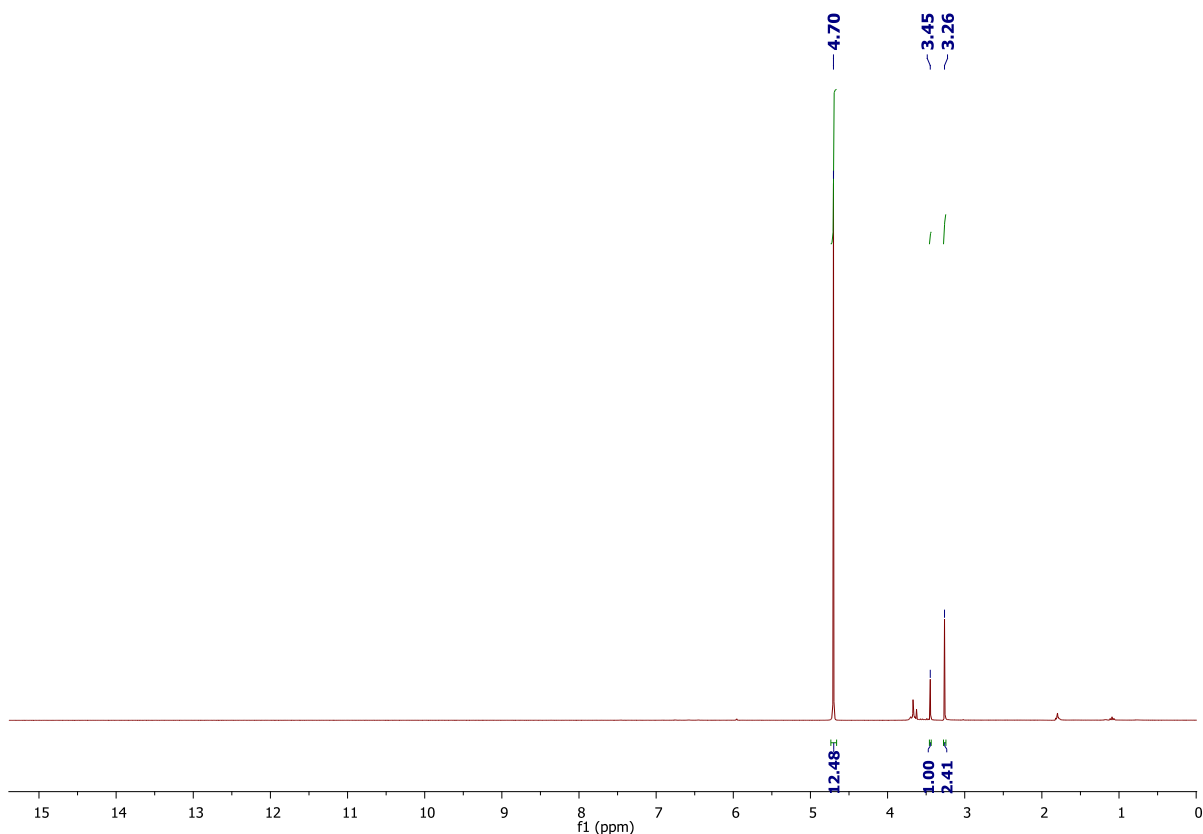
O primeiro método, que foi feito em duplicata, consistiu na tentativa de isolamento do composto carbometóxiciclopentadieneto de sódio. Neste caso, realizando-se o procedimento convencional para obtenção da solução de coloração rosa, reduziu-se a temperatura a 0°C e adicionou-se o reagente dimetil carbonato em frações, deixando o sistema sob agitação até adquirir temperatura ambiente por 10 min e então sobre refluxo por 4h (**Esquema 29**).<sup>53</sup>



**Esquema 29.** Esquema reacional da tentativa de síntese do carbometóxiciclopentadieneto de sódio.

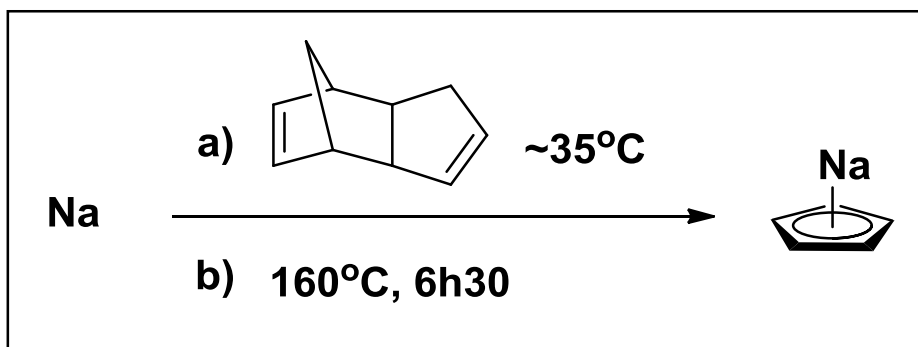
A finalização da reação foi realizada primeiramente com a remoção do solvente e lavagem com dietil éter, com obtenção de um sólido preto na primeira tentativa e um sólido marrom na segunda tentativa.

Ambos foram descartados, considerando que os sinais apresentados nos espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio diferiram muito dos esperados para este produto conforme reportados por Hart e colaboradores.<sup>53</sup>



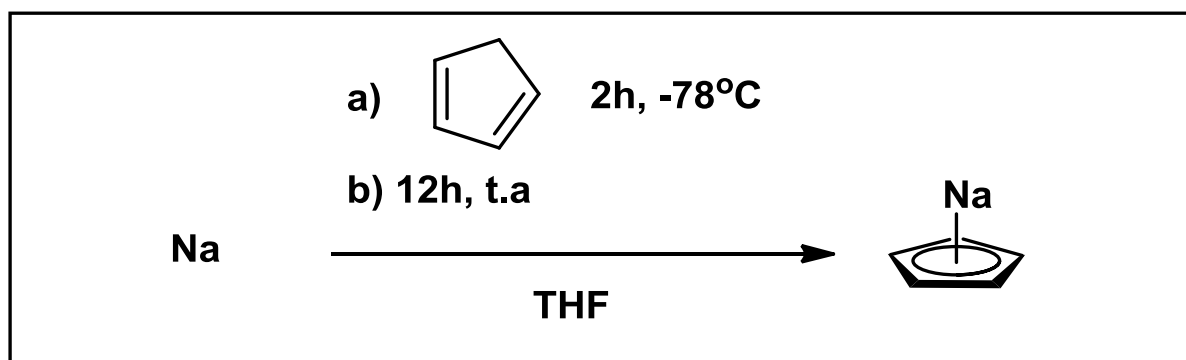
**Figura 21.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do produto da primeira tentativa de síntese do carbometóxiciclopentadieneto (sólido preto).

O segundo método também feito em duplicata, consistiu na reação direta entre o sódio metálico e o dicitlopentadieno<sup>54</sup> por aproximadamente 6h30 sob agitação e aquecimento de  $160^\circ\text{C}$  (**Esquema 30**). Houve na primeira tentativa grandes desvios da temperatura desejada durante o aquecimento e ao final, em ambas as tentativas, devido a resíduos de sódio metálico presentes em solução durante a filtração e lavagem com hexano no processo de purificação do produto, o material reagiu exotermicamente em contato com o ar, impossibilitando em ambos os casos o uso e análise do sólido obtido, resultando na perda do produto e na inviabilidade do método.



**Esquema 30.** Tentativa de síntese do NaCp através do dicitopentadieno.

Como compreendido após a realização de cada uma das tentativas, para a síntese efetiva do produto desejado é necessário que inicialmente o sistema seja mantido sob uma baixa temperatura, de modo a evitar a formação do dímero, e também sob uma quantidade de horas específica. Desta forma, a síntese efetiva do ciclopentadieneto de sódio foi feita de maneira análoga à da primeira referência<sup>51</sup> (1º método, **Esquema 27**), porém, com 14 horas de reação no total e um banho de  $-78^{\circ}\text{C}$  durante a adição do ciclopentadieneto em vez sob temperatura ambiente (**Esquema 31**).<sup>55</sup>



**Esquema 31.** Esquema reacional para síntese efetiva do ciclopentadieneto de sódio.

Foram feitas análises das concentrações finais em algumas tentativas com base na titulação realizada e descrita na referência de base.<sup>49</sup> A análise consistiu na titulação de 1 mL da solução do analito diluída em 100 mL de água com utilização de ácido clorídrico (0,1 mol/L) como titulante e vermelho de metila como indicador, com espera de uma concentração de aproximadamente 2 mol/L, concentração na qual é comercializado e conhecido na literatura.

A análise foi feita para as soluções finais da tentativa na qual utilizou-se hidreto de sódio (**2º método, Esquema 27**) e da tentativa na qual foi feito o teste inicial de utilização de tolueno como solvente (**3º método, Esquema 27**), além disso, também foi feita para a solução resultante da última tentativa, onde ocorreu a formação efetiva do produto esperado (**Esquema 31**). Como resultado de análise das duas tentativas, obteve-se concentrações de 0,53 mol/L e 1,63 mol/L em THF, respectivamente, e no caso da última tentativa, observou-se a concentração de 2,09 mol/L de produto em THF.

Após a obtenção do clorotris(trifenilfosfina)cobalto e do ciclopentadieneto de sódio, foi feita a reação de síntese do intermediário **2** (**Esquema 25**), o primeiro intermediário do tipo “sanduíche”.

Antes da obtenção efetiva de **2**, foram feitas quatro tentativas para esta síntese, com base em uma mesma referência<sup>47</sup> (**Tabela 1**), mantendo as proporções entre os reagentes e com variação apenas das escalas reacionais.

**Tabela 1.** Resumo das tentativas realizadas para a síntese de **2**.

Método de síntese do NaCp (1)	Tentativa	Resultado da reação de síntese de <b>2</b>
<b>1º método</b> (Na) ( <b>Esquema 27</b> )	Tentativa 2	O produto não foi obtido.
	Tentativa 4	O produto não foi obtido (houve erro de quantidade de carbonato de dimetila).
<b>2º método</b> (NaH) ( <b>Esquema 27</b> )	_____	O produto não foi obtido (houve erro de quantidade do complexo de cobalto).
<b>3º método</b> (tolueno e aquecimento) ( <b>Esquema 27</b> )	_____	O produto não foi obtido.
Método efetivo para obtenção do NaCp ( <b>Esquema 31</b> )	_____	Obteve-se o produto <b>2</b> .

Duas das tentativas, as quais utilizaram o reagente **1** obtido de duas reações (**1º e 2º método, Esquema 27 e Tabela 1**) não foram efetivas para a síntese do produto desejado, provavelmente pelo fato de que utilizou-se quantidades menores no primeiro caso, de carbonato de dimetila, e no segundo, do complexo clorotris(trifenilfosfina)cobalto, inadequadas à proporção estabelecida.

A ineficácia das tentativas e dificuldade associada à síntese do primeiro intermediário derivado do cobaltoceno no geral foi relacionada principalmente à grande complexidade e sensibilidade da reação, que exige intervalos de tempo determinados de refluxo em cada etapa envolvida, flambagem prévia da vidraria e sistema de atmosfera totalmente inerte.

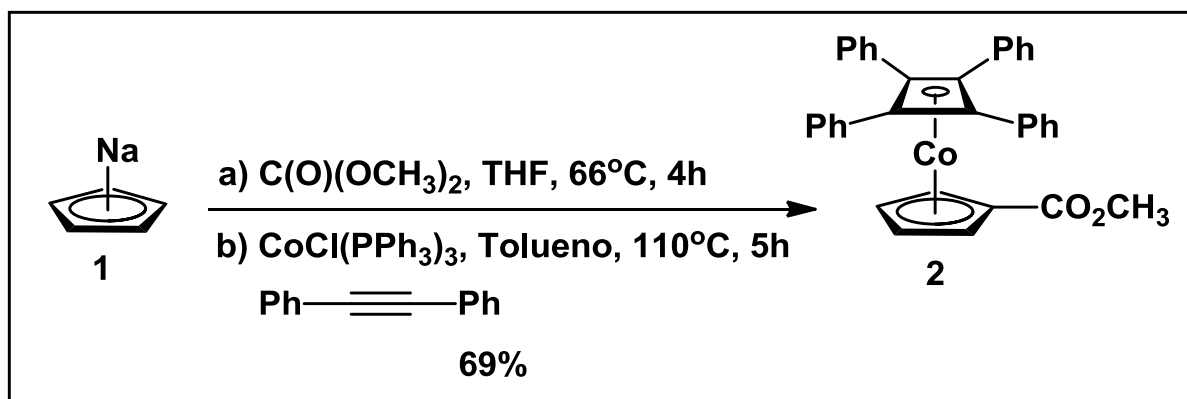
Outro fator importante que influenciou a não obtenção do intermediário desejado, de difícil conservação e alta sensibilidade ao ar e à temperatura, foi justamente o reagente ciclopentadieneto de sódio (NaCp) e sua provável baixa concentração, que por sua vez não havia sido identificada até a realização da titulação com HCl pelo método também descrito anteriormente das soluções finais obtidas na quinta e sexta tentativa realizadas para sua síntese (**2º e 3º métodos, Esquema 27 e Tabela 1**).

Somente as duas últimas tentativas pra obtenção de **2**, que por sua vez utilizaram o NaCp obtido pelo **2º e 3º método**, foram feitas de maneira mais precisa, considerando que utilizou-se a quantidade exata de ciclopentadieneto de sódio para a proporção de reagentes, devido a prévia titulação da solução do produto em THF.

O produto desejado **2** porém, foi obtido somente na quinta tentativa (**Tabela 1**), que foi realizada com base na mesma metodologia utilizada nas primeiras tentativas,<sup>48</sup> porém, com a utilização do reagente NaCp obtido pelo método mais efetivo e em sua quantidade exata que por sua vez, foi calculada a partir de sua concentração determinada por titulação (2,09 mol/L), como visto anteriormente. Além disso, o NaCp utilizado foi preparado e titulado no mesmo dia da realização da síntese de **2**, sem prévia armazenagem. Neste caso, também foi feita anteriormente à síntese uma flambagem prévia de toda vidraria utilizada para remoção de toda possível umidade presente e a reação foi realizada sob atmosfera inerte de argônio.

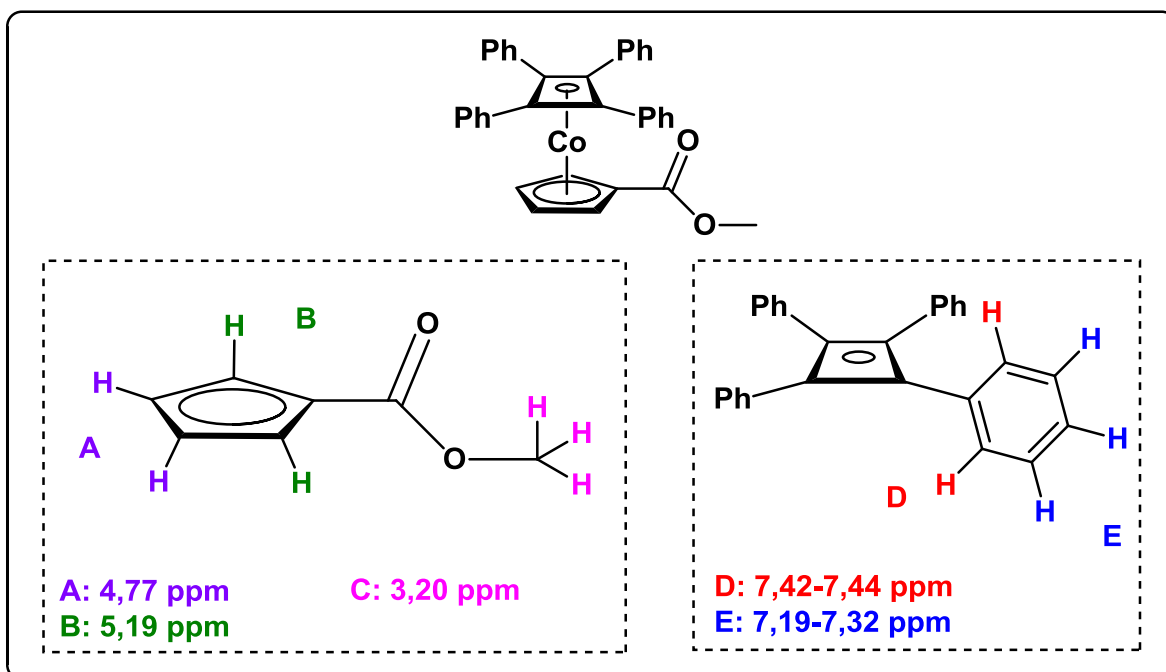
A síntese baseou-se na inicial adição da solução de NaCp e do dimetil carbonato em THF deixando o sistema sob aquecimento e refluxo (66°C) por 4

horas e em seguida, a adição do clorotris(trifenilfosfina)cobalto, difenil acetileno e tolueno deixando o mesmo sistema de aquecimento e refluxo (110°C) por mais 5 horas (**Esquema 32**). Ao final obteve-se o produto **2** como um sólido amarelo com 69% de rendimento.

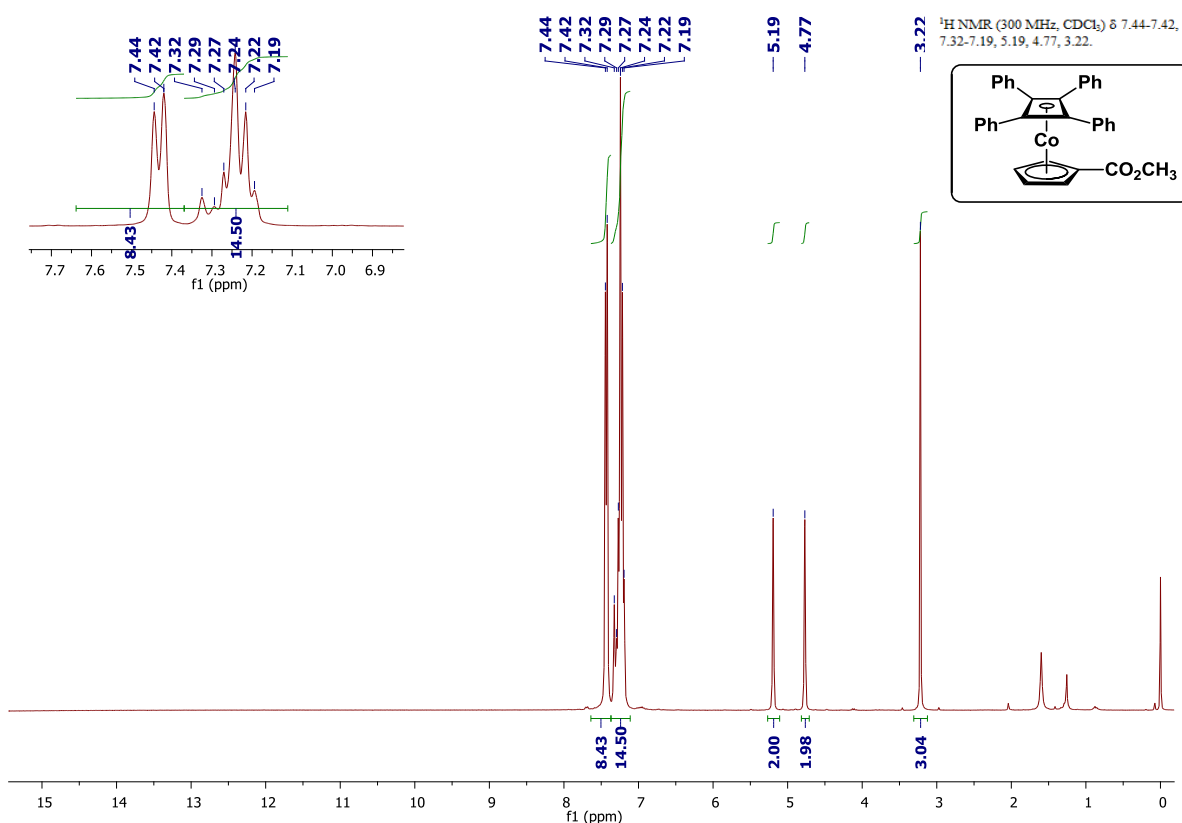


**Esquema 32.** Esquema reacional para a síntese do intermediário **2**

A caracterização foi feita através de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (**Figuras 23 e 24**). No espectro de RMN  $^1\text{H}$ , observou-se primeiramente o singlete na região de 3,20 ppm (3H) referente aos hidrogênios da metila (**C**) e em seguida, destacam-se os dois singletos em 4,77 e 5,19 ppm (2H cada) referentes aos 4 hidrogênios do anel Cp ( $\text{C}_5\text{H}_5$ ). O sinal em 4,77 ppm, mais deslocado, está relacionado aos hidrogênios **A** mais próximos do grupo éster (mais desblindados), enquanto o sinal em 5,19 ppm relaciona-se aos hidrogênios **B** (**Figura 21**). Por último, o multiplete entre 7,19-7,32 ppm (14H) (hidrogênios **E**) e o dubleto de 7,42-7,44 ppm (8H) (hidrogênios **D**), aproximados, são referentes aos 20 hidrogênios dos quatro grupos fenila do anel Cb ( $\text{C}_4\text{H}_4$ ).



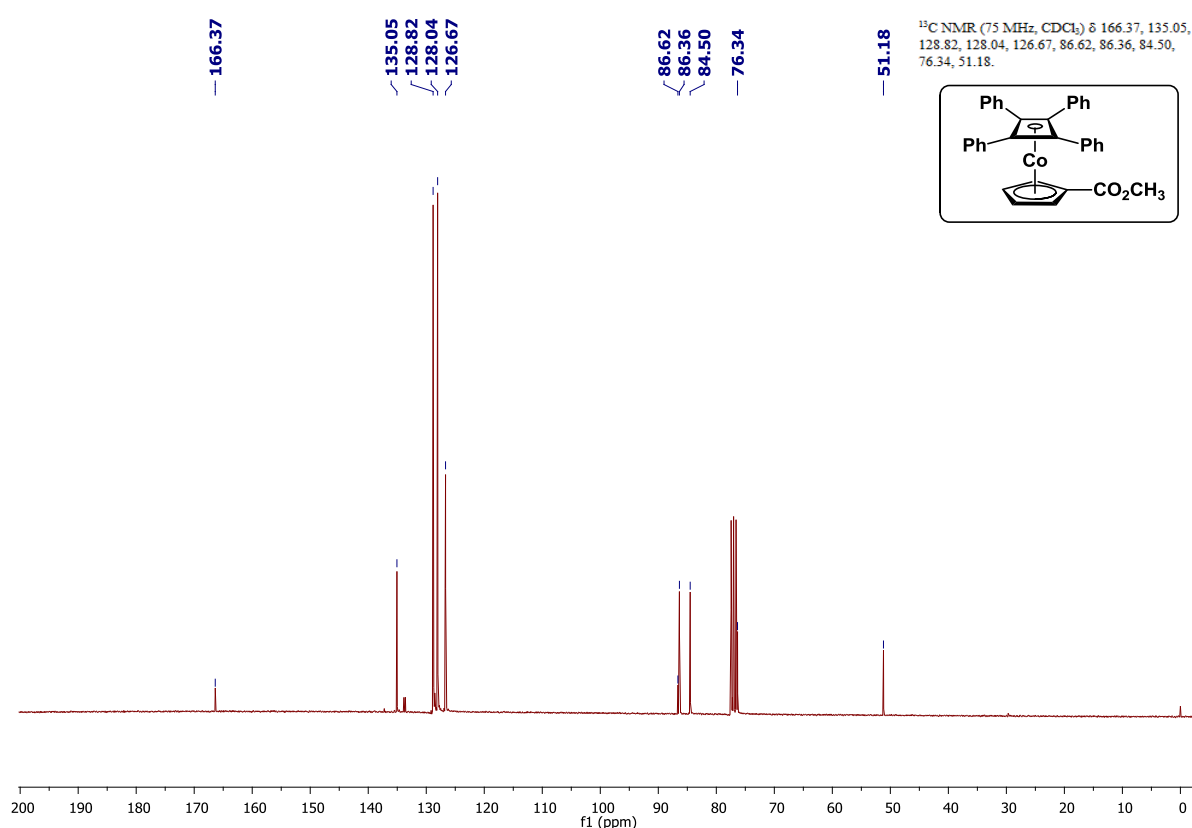
**Figura 22.** Atribuição dos sinais de RMN  $^1\text{H}$  para 2.



**Figura 23.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do intermediário 2.

No caso do espectro de carbono (**Figura 24**), considerou-se a caracterização realizada em referências de base<sup>47,56</sup> e a análise de HSQC realizada para este

composto (apêndice), levando à confirmação estrutural do composto. O primeiro sinal em 51,2 ppm refere-se à metila, em seguida, 76,3 ppm os quatro carbonos do anel Cb (C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>) e em 166,4 ppm, o sinal do carbono carbonílico. Os carbonos do anel Cp relacionados aos sinais de hidrogênio **B** e **A** (**Figura 21**) são referentes ao sinal em 84,5 ppm e 86,4 ppm, respectivamente, e em 86,6 ppm, o sinal do carbono ipso do anel Cp. Os sinais referentes aos carbonos das fenilas também foram identificados em 126,7 ppm (p-PhC), 128,0 ppm (m-PhC), 128,8 ppm (o-PhC) e 135,1 (ipso-PhC).



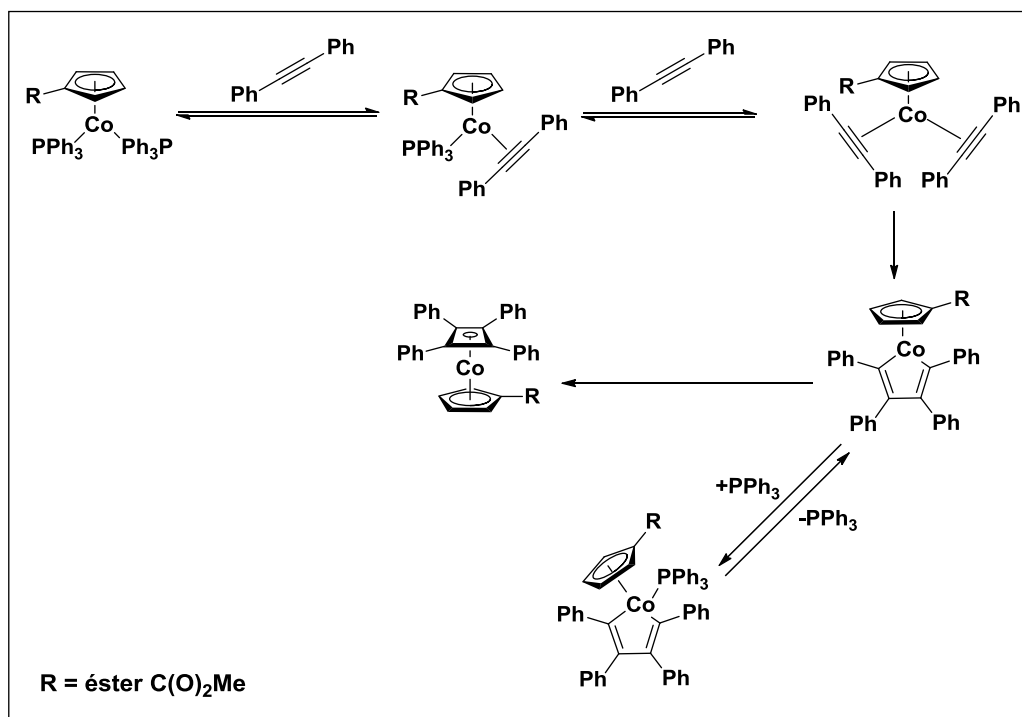
**Figura 24.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C do intermediário **2**.

É conhecido que um metal de transição, na presença de alquinos, como no presente caso, cobalto em presença do difenil acetileno, frequentemente resulta na formação de complexos do tipo  $\eta^4$ -ciclobutadieno,<sup>57</sup> mesmo assim, o mecanismo de formação dos ligantes [Co( $\eta^4$ -C<sub>4</sub>Ph<sub>4</sub>)( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>R)] não é claro e não foi elucidado.

Observa-se no **esquema 33** o caminho mecanístico propostos mais aceito pela comunidade científica para formação do intermediário **2**.<sup>58</sup> Consiste em um acoplamento oxidativo entre os dois ligantes difenil acetileno no complexo formando um novo complexo do tipo metalociclopentadieno. Após o acoplamento oxidativo,

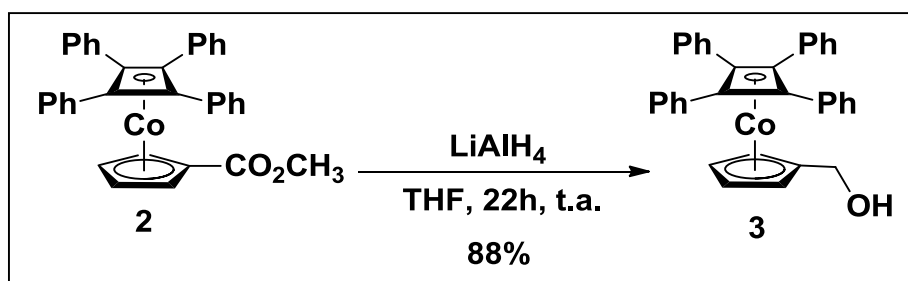


ocorre uma eliminação redutiva que converte o metalociclopentadieno no  $\eta^4$ -ciclobutadieno desejado.



**Esquema 33.** Mecanismo para formação do intermediário **2** e complexos do tipo metalociclopentadieno.<sup>58</sup>

Após a obtenção de **2**, seguindo a rota sintética descrita pelo **esquema 32**, foi feita a redução do grupo éster para obtenção do álcool **3** (**Esquema 34**), adicionando **2** a um balão com solução de hidreto de alumínio e lítio em THF, mantendo o sistema sob agitação por 22 horas.<sup>58</sup>



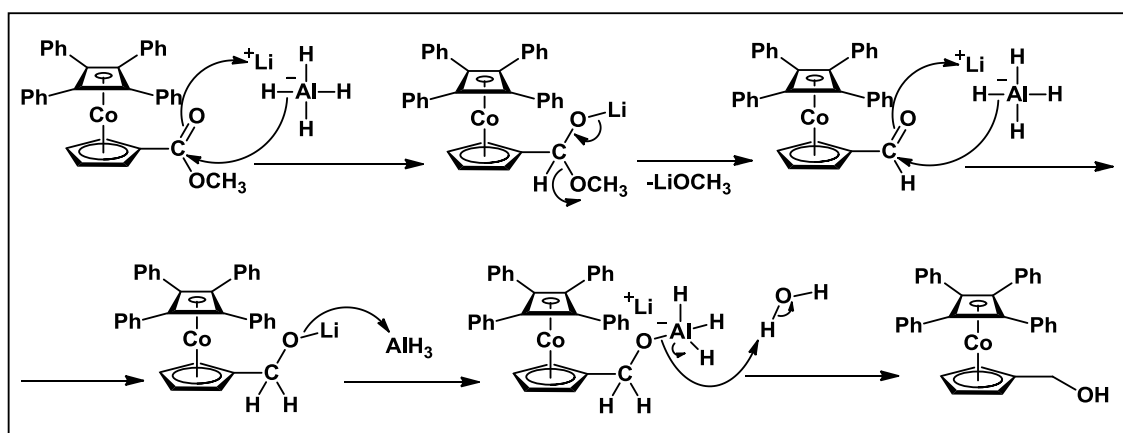
**Esquema 34.** Síntese do intermediário **3**

Foi obtido um sólido amarelo com 88% de rendimento, analisado por ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (**Figuras 27 e 28**).



**Figura 25.** Imagem do intermediário **3** isolado

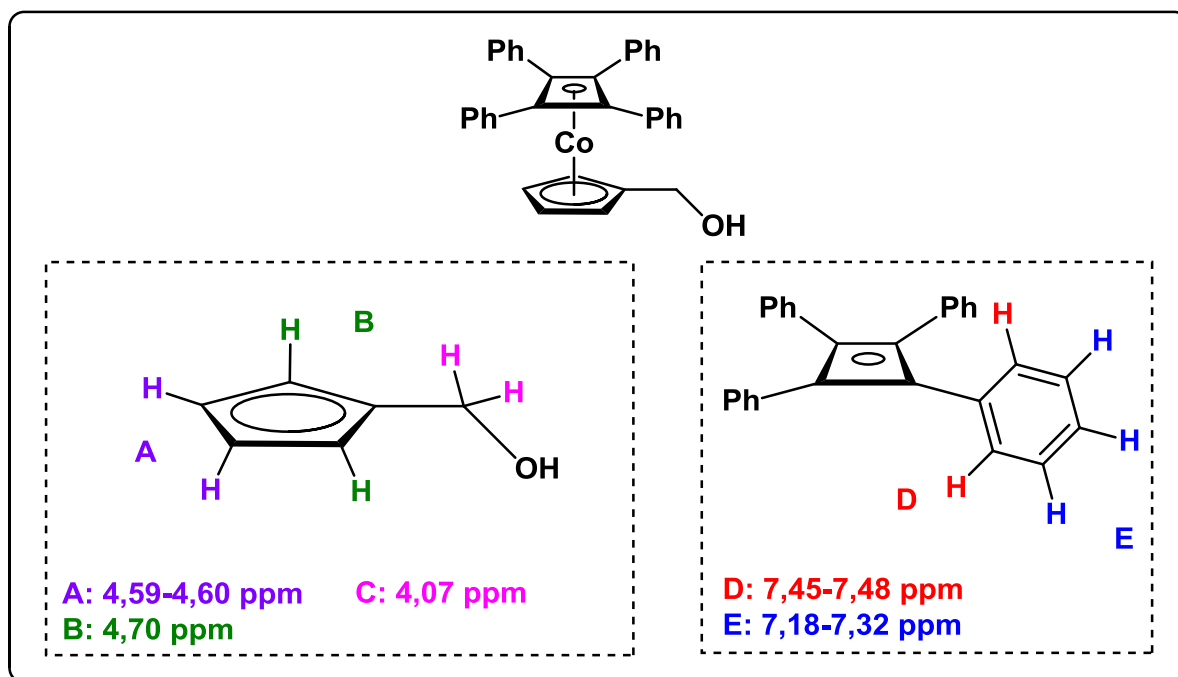
Observa-se no mecanismo proposto (**Esquema 35**) que o produto é obtido a partir de uma inicial reação de substituição seguida de adição à carbonila e por fim, na presença de água, há a formação de **3**.<sup>59</sup>



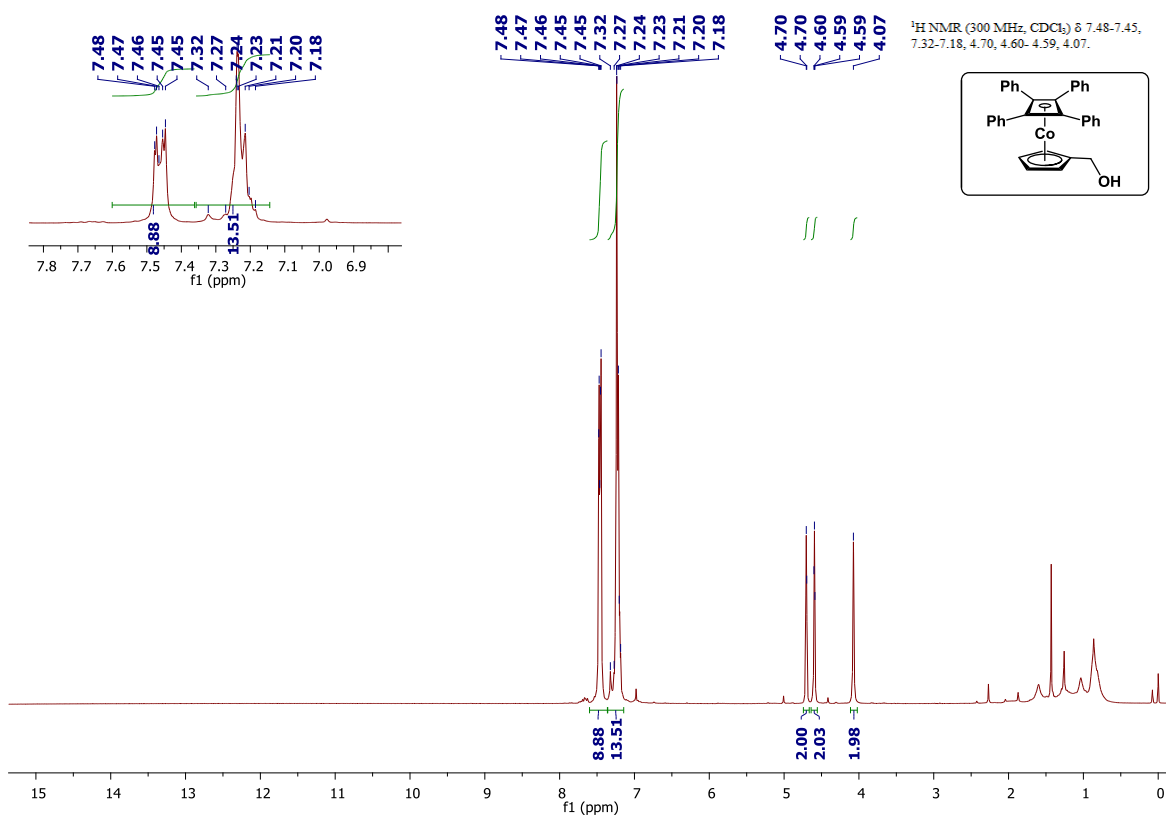
**Esquema 35.** Mecanismo de redução do grupo éster de **2** para obtenção de **3**.

O composto **3** foi identificado no espectro de RMN  $^1\text{H}$  (**Figura 27**) através da presença novamente dos dois sinais em 4,59-4,60 ppm (dubeto) e 4,70 ppm (2H cada) referentes aos 4 hidrogênios do anel Cp, hidrogênios **A** e **B** (**Figura 26**), respectivamente, e dos dois multipletos entre 7,18-7,32 ppm (14H, hidrogênios **E**) e

7,45-7,48 ppm (8H, hidrogênios **D**) aproximados, referentes aos 20 hidrogênios dos quatro grupos fenila do anel Cb, assim como no espectro do intermediário **2**, porém desta vez, não há mais o sinal em 3,20 ppm referente ao grupo metila do éster e sim, um singlete em 4,07 ppm (**C**) referente aos dois hidrogênios do grupo CH<sub>2</sub> do álcool.

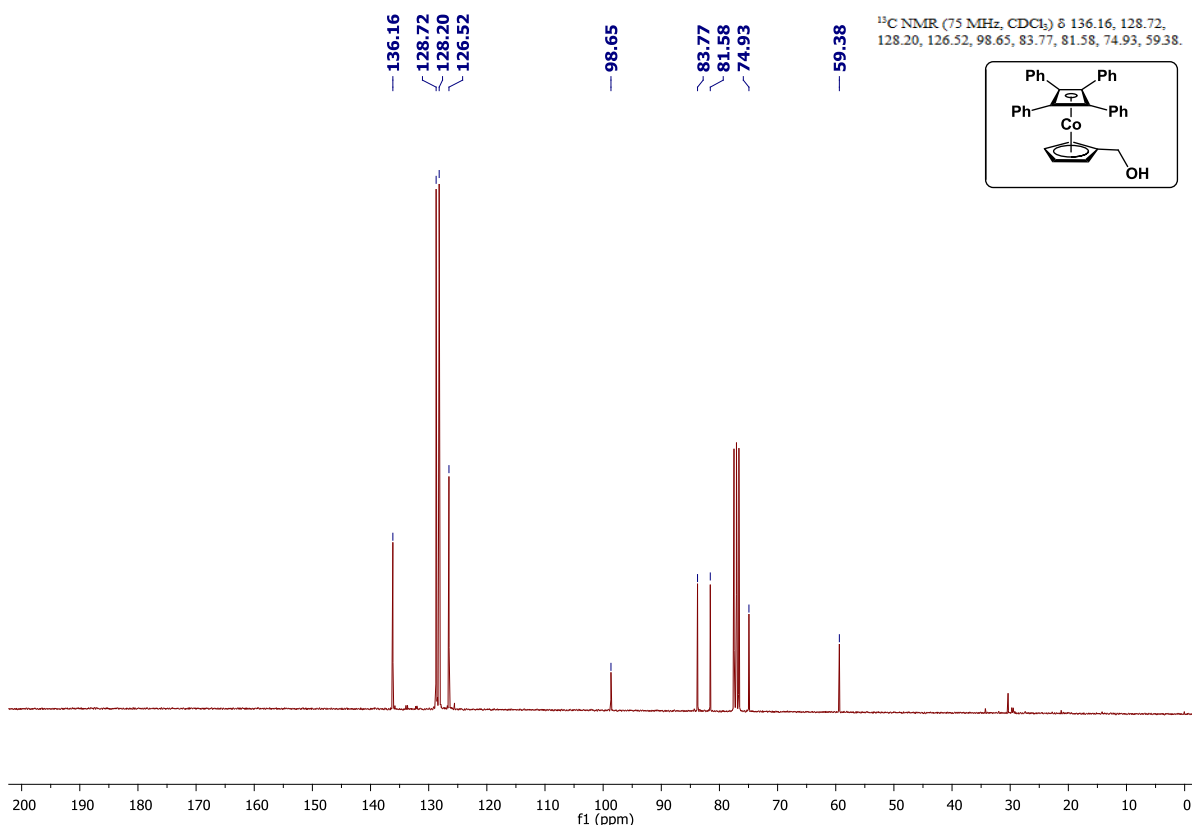


**Figura 26.** Atribuições dos sinais de RMN <sup>1</sup>H (Cp e Cb) de **3**.



**Figura 27.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H de **3**.

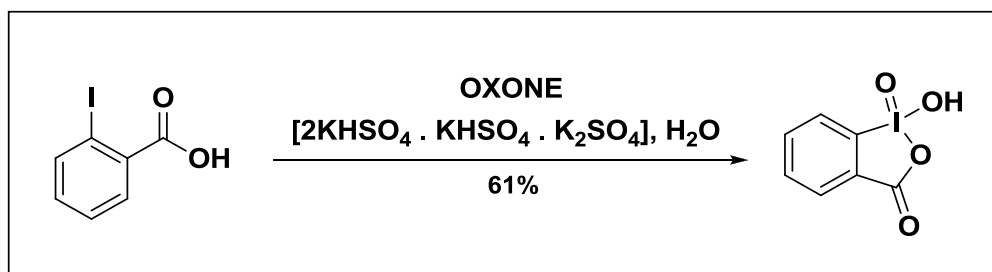
Realizando a comparação dos sinais por HSQC (apêndice) e os sinais reportados nas referências utilizadas,<sup>56,58</sup> foi possível a identificação dos sinais obtidos no espectro de <sup>13</sup>C de **3** (**Figura 28**), em 59,4 ppm (hidrogênios do grupo CH<sub>2</sub>), 74,9 ppm, sinal dos quatro carbonos do anel Cb (C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>), 81,6 e 83,8 ppm que por sua vez, se referem aos carbonos ligados aos hidrogênios **B** e **A** do anel Cp (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>), respectivamente, e também em 98,7 ppm (carbono ipso do anel Cp). Os sinais relacionados aos hidrogênios das fenilas foram obtidos em 126,5 ppm (p-PhC), 128,2 ppm (m-PhC), 128,7 ppm (o-PhC) e em 136,2 ppm (sinal do carbono ipso da fenila).



**Figura 28.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C de **3**.

Após a obtenção de **3**, foi feita a síntese do **4** a partir de uma reação de oxidação inédita para esse composto, utilizando IBX como agente oxidante, como já conhecido para algumas reações e descrito na literatura.<sup>60</sup>

O IBX foi primeiramente preparado em laboratório, a partir da reação de OXONE, com o ácido 2-iodobenzóico (**Esquema 36**) sob agitação e aquecimento a 75°C por 6 horas.<sup>61</sup> O produto foi obtido com um rendimento de 61%.



**Esquema 36.** Síntese do IBX

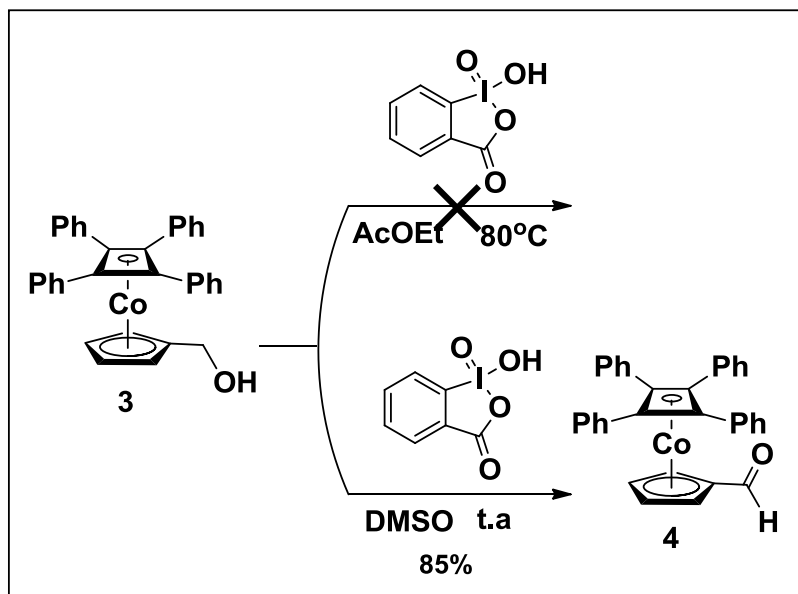
Foi feita uma tentativa para síntese de **4** utilizando acetato de etila como solvente sob aquecimento a 80°C, baseada no procedimento realizado por More e

Finney na referência utilizada.<sup>60</sup> O IBX é insolúvel na maioria dos solventes orgânicos, com exceção do DMSO, atuando como um oxidante heterogêneo, o que em alguns casos dificulta a reatividade nas reações de oxidação. Desta forma, o aquecimento nesse caso foi importante, uma vez que sob mais altas temperaturas há o favorecimento da maior solubilidade do IBX no acetato de etila.

O acompanhamento da reação foi feito por análise em cromatografia de camada delgada (8:2 e 9:1 hexano/acetato de etila). Para a análise de cromatografia, primeiramente foi feita uma pequena extração com diclorometano de uma alíquota da solução a ser analisada diluída em água. A solução orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$  e em seguida, aplicada diretamente na placa de sílica. Após análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio, observou-se, porém, que o produto não foi obtido, pois não identificou-se sinais esperados para **4**, apenas sinais indicando a presença de uma mistura complexa e do próprio reagente (**3**).

Foram feitas três tentativas de recuperação do reagente, através de cromatografia em coluna de fase estacionária de sílica, com variação de quantidade de sílica e de eluente (8:2 hexano/acetato de etila nas duas primeiras tentativas e 9:1 hexano/acetato de etila na última tentativa), porém não houve separação efetiva dos compostos e o material de partida não foi recuperado.

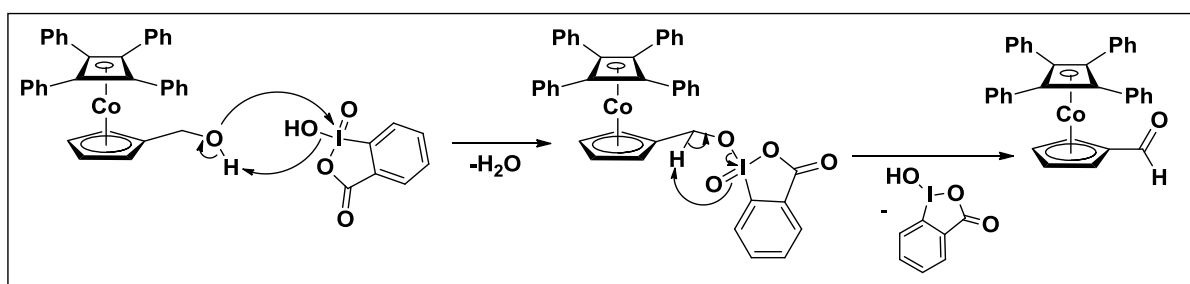
Na segunda tentativa, realizou-se o mesmo procedimento com acompanhamento por cromatografia em camada delgada (8:2 e 9:1 hexano/acetato de etila), porém, utilizou-se o DMSO como solvente no lugar de acetato de etila e por ser o único solvente em que o IBX é solúvel, apresentou uma vantagem para a reação e também a possibilidade da realização da mesma sob temperatura ambiente em vez de sob aquecimento (**Esquema 37**).



**Esquema 37.** Tentativas para síntese de **4** com variação de solvente e temperatura.

Após finalização, o produto esperado foi obtido como um sólido amarelo alaranjado, analisado por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio, com um rendimento de 85%.

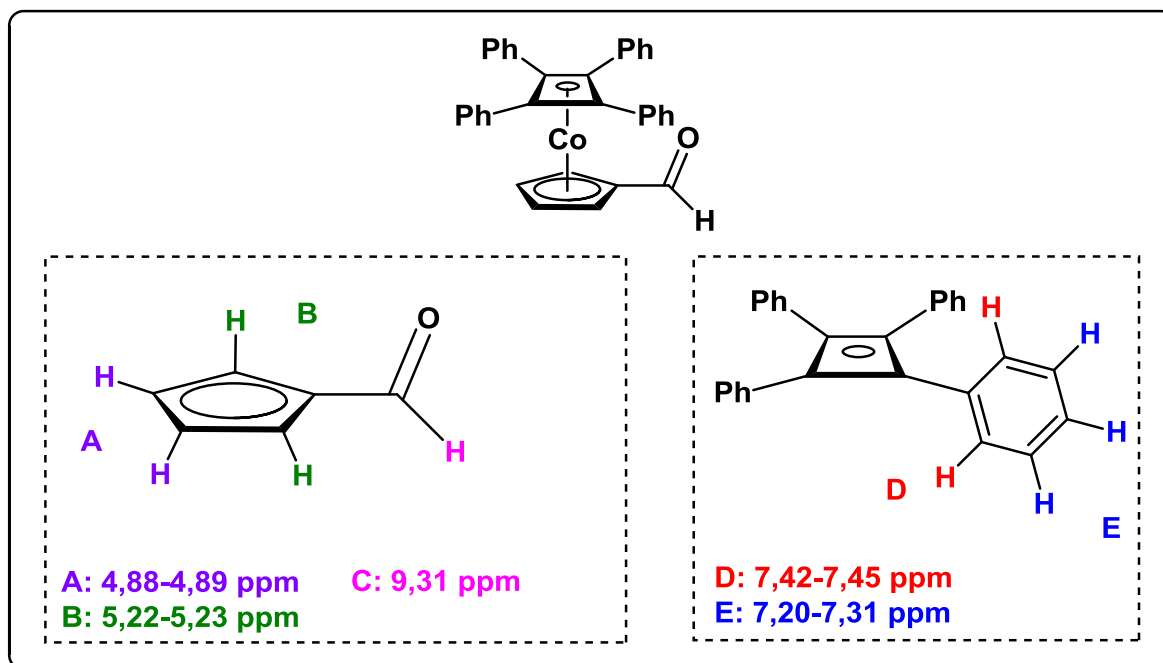
O mecanismo da reação de oxidação de **3** com IBX proposto está representado no **esquema 38**. Observa-se que após o ataque nucleofílico do oxigênio do grupo hidróxi de **3** ao IBX e formação do intermediário tetraédrico na segunda etapa do mecanismo, logo em seguida à abstração do hidrogênio pelo IBX há a formação da carbonila, gerando o intermediário **4**.<sup>62</sup>



**Esquema 38.** Mecanismo proposto para a oxidação utilizando IBX.

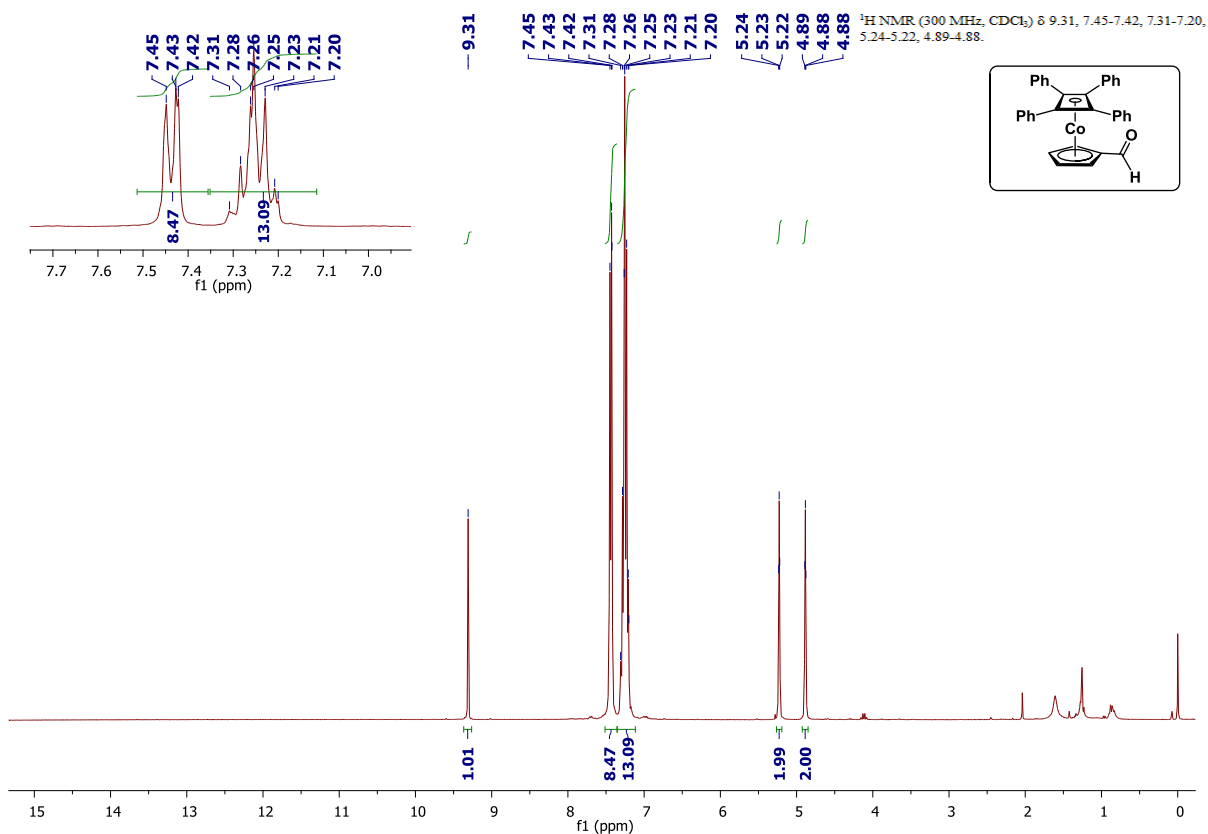
O espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **4** (**Figura 30**) apresentou os sinais esperados para a estrutura do composto, entre eles, os sinais do tipo dubleto entre 4,88-4,89 ppm e 5,22-5,23 ppm (2H cada) referentes aos hidrogênios do Cp e os sinais entre 7,20-7,31 ppm (13H) e 7,42-7,45 ppm (8H) aproximados, referentes aos 20 hidrogênios

dos quatro grupos fenila presentes no anel Cb. Por último, o sinal do hidrogênio do grupo aldeído foi visualizado em 9,31 ppm (**Figura 29**).



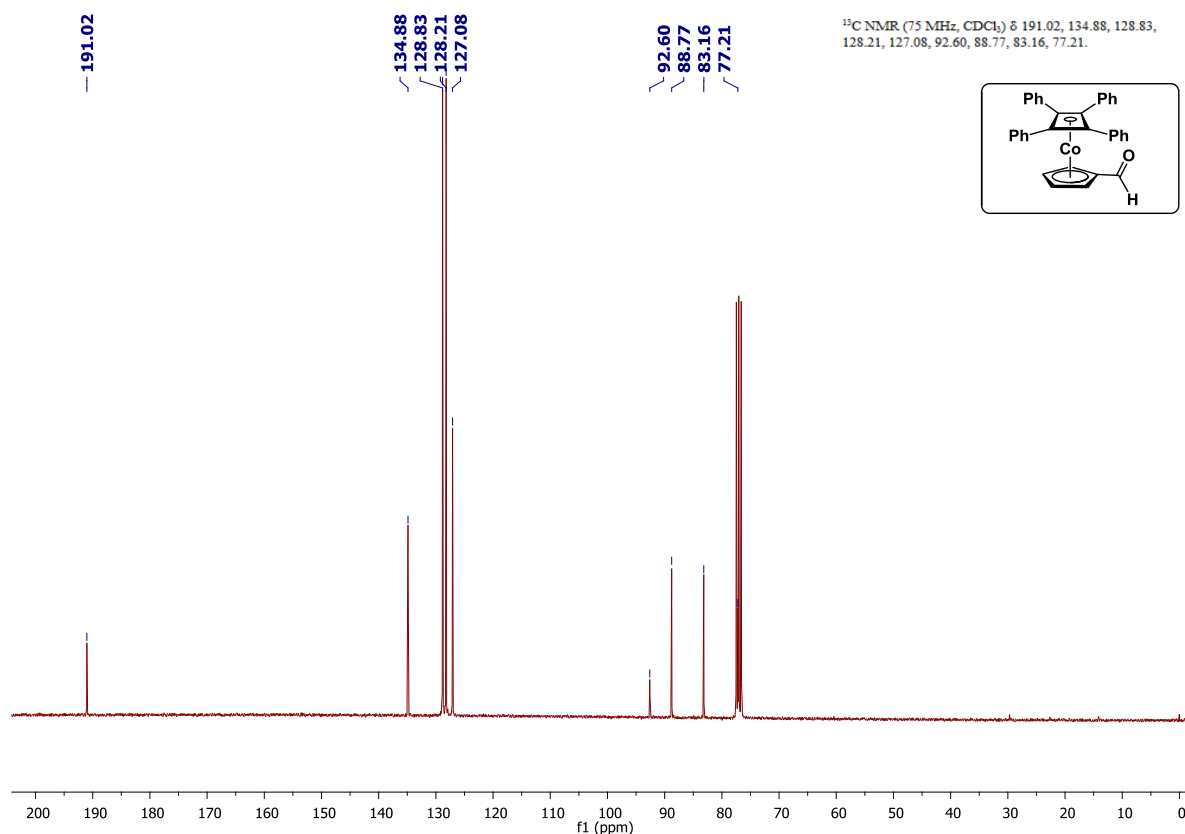
**Figura 29.** Atribuições dos sinais de RMN  $^1\text{H}$  (Cp e Cb) de 4.





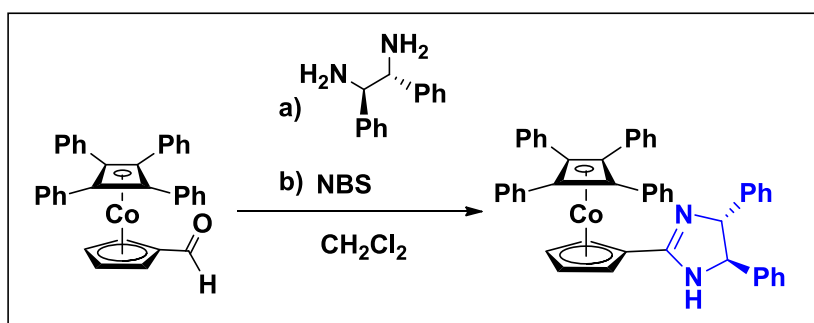
**Figura 30.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H de **4**.

Através da análise de HSQC para **4**, juntamente com base em análises de RMN <sup>13</sup>C reportadas na literatura,<sup>56,58</sup> identificou-se alguns sinais no espectro de <sup>13</sup>C obtido (**Figura 31**), como o sinal de 77,1 ppm (quatro carbonos do anel Cb), 83,2 e 88,8 ppm (carbonos ligados aos hidrogênios **B** e **A** no anel Cp, respectivamente), 92,6 (carbono ipso do anel Cp) e 134,9 ppm (carbono ipso das fenilas), 127,1 ppm (p-PhC), 128,2 ppm (m-PhC), 128,8 (o-PhC) e 191,0 ppm (CHO).



**Figura 31.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  de **4**.

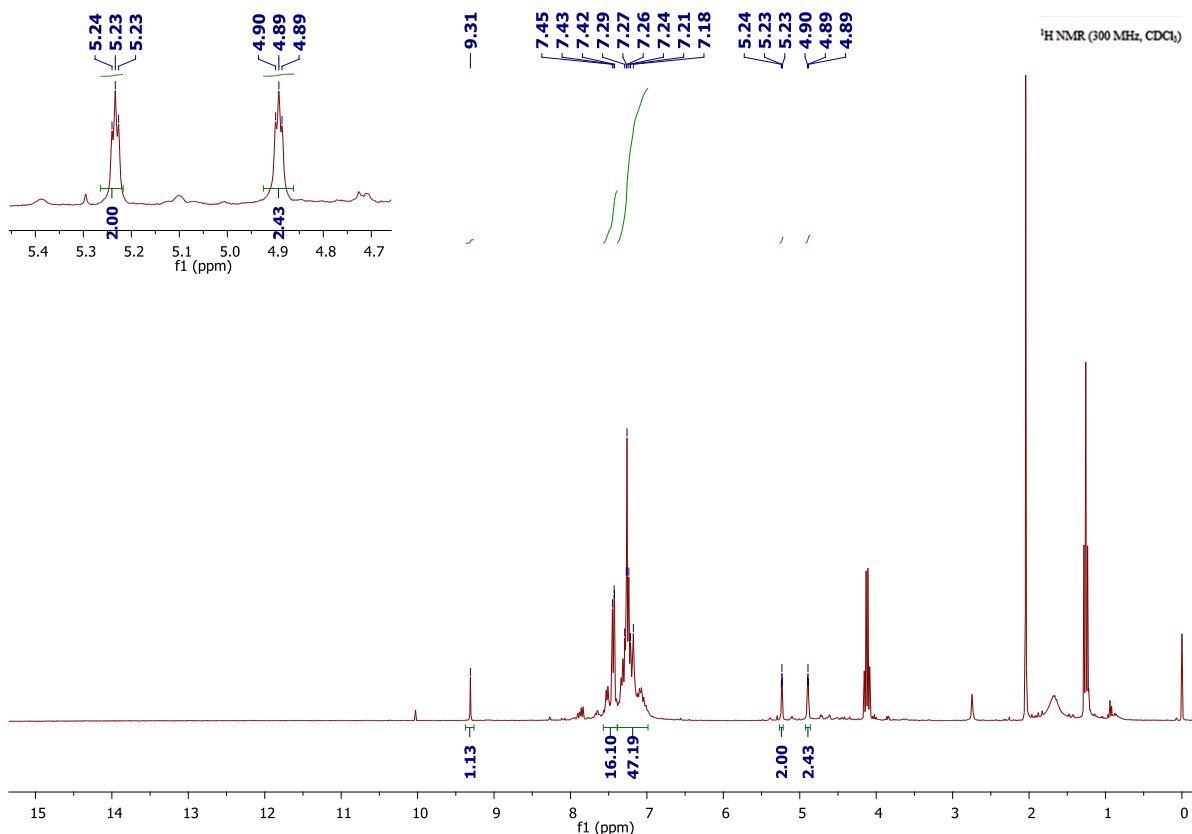
Com a obtenção do intermediário **4**, foi feita uma tentativa para a síntese do primeiro composto inédito (intermediário **5**, **Esquema 25**) utilizando como reagente a (1*S*,2*S*)-(-)-1,2-Difenil-1,2-etilenodiamina, NBS, e diclorometano como solvente (**Esquema 39**).<sup>63</sup>



**Esquema 39.** Esquema reacional da primeira tentativa para a síntese do intermediário **5**.

Após análise de RMN  $^1\text{H}$  (**Figura 32**), observou-se que não houve o isolamento do produto desejado. Foi notada a presença de sinais de hidrogênios na região de aromáticos entre 6,5 e 8 ppm e também do reagente (intermediário **4**). Desta forma,

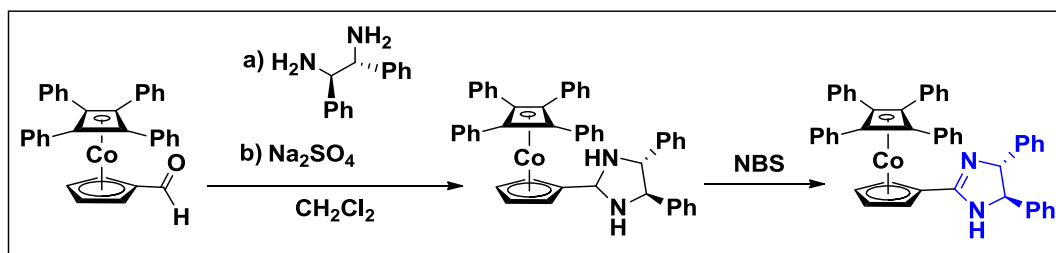
foi feita uma cromatografia em coluna de fase estacionária de sílica (9:1 hexano/acetato de etila) para sua recuperação.



**Figura 32.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da primeira tentativa de síntese do intermediário **5** com diamina e NBS.

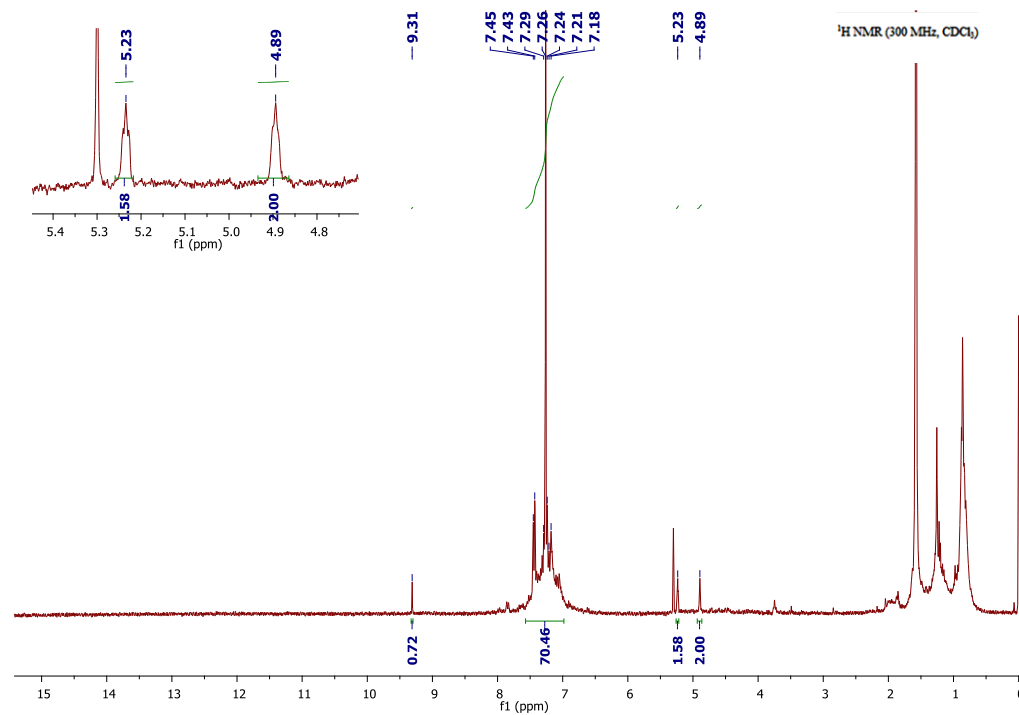
Considerando a presença de material de partida ao final da reação anterior, a segunda tentativa (**Esquema 40**) foi feita de maneira análoga, porém adicionou-se primeiramente **4** e a (1S,2S)-(-)-1,2-Difenil-1,2-etilenodiamina em diclorometano somente sob temperatura ambiente, adicionando-se também sulfato de sódio para a remoção de água do meio e deslocamento do equilíbrio, favorecendo o mecanismo (**Esquema 41**).<sup>63</sup> Após essa primeira etapa, antes da adição do NBS, foi feita uma análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (**Figura 33**). Devido à presença ainda de material de partida, a reação prosseguiu com a redução da temperatura a  $0^\circ\text{C}$  e a adição de NBS, porém desta vez, adicionou-se algumas gotas de ácido acético para o controle do pH do meio reacional, que por sua vez, é de grande importância no mecanismo para formação do íon imínio.

Como observa-se no **esquema 41**, a acidez do meio reacional garante a ativação da carbonila do reagente facilitando o ataque nucleofílico desejado e auxiliando na desidratação do aminoálcool gerado após esta etapa, porém, por outro lado, é preciso que o meio não seja demasiadamente ácido para que não haja a protonação do nitrogênio da diamina, diminuindo sua nucleofilicidade.

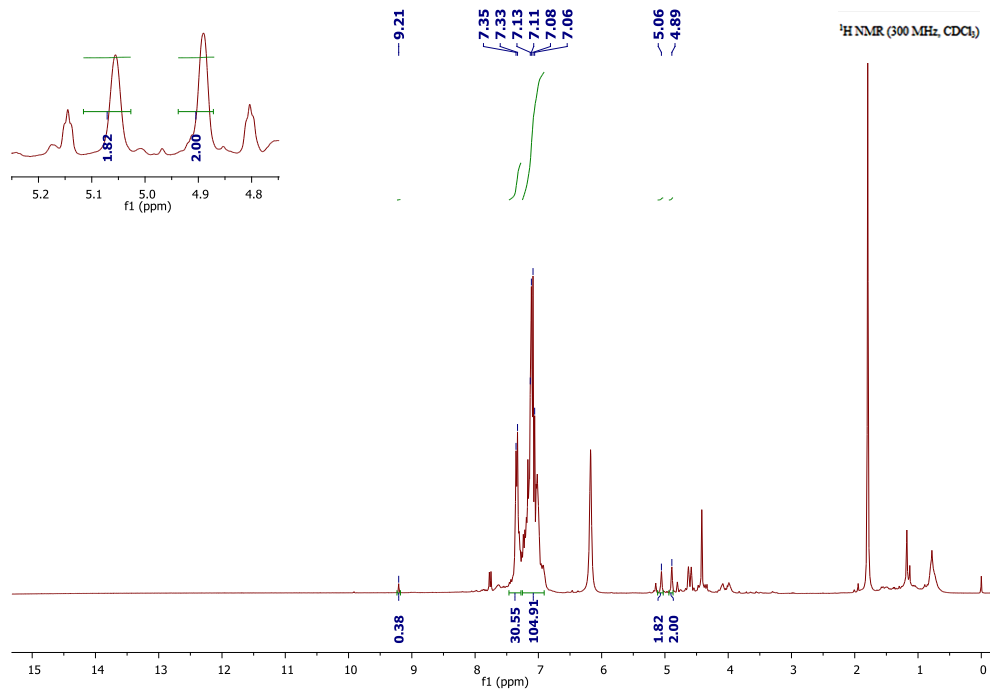


**Esquema 40.** Esquema reacional para a segunda tentativa de síntese do intermediário 5, utilizando NBS, e  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .

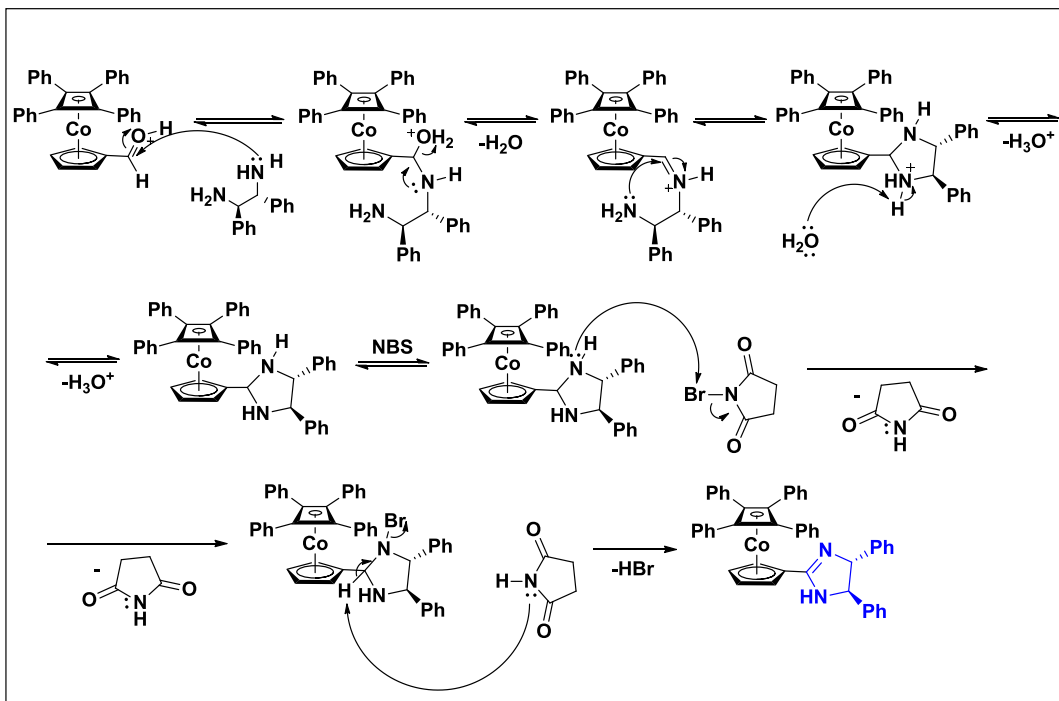
Foi feita uma nova análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (**Figura 34**) e novamente não houve o isolamento do produto. Observou-se sinais relativos ao material de partida e o aumento de hidrogênios nos sinais na região de aromáticos entre 6,5 e 8 ppm. Além disso, notou-se também a falta do sinal dos 2 hidrogênios que seriam referentes ao anel imidazolínico do produto (**5**). Em razão deste fato, do aumento de sinais e de quantidade de hidrogênios na região dos aromáticos, cogitou-se que talvez tenha-se formado também um subproduto similar ao produto desejado, porém com anel do tipo imidazol, com uma instauração a mais indesejada (**Esquema 42**), porém não verificou-se no espectro os sinais referentes aos hidrogênios do anel Cp ( $\text{C}_5\text{H}_5$ ) que estariam relacionados a esse subproduto.



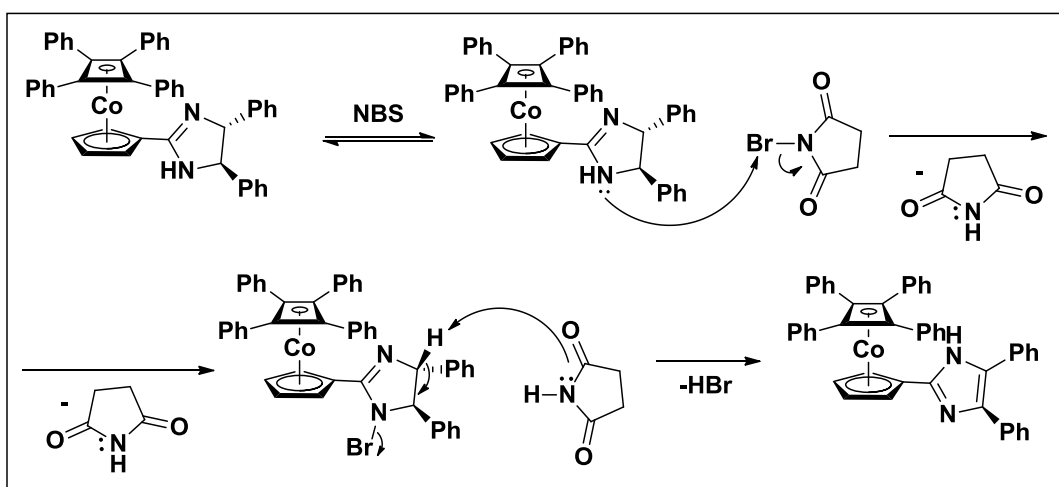
**Figura 33.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H da segunda tentativa da primeira etapa da síntese do intermediário **5** com diamina e sulfato de sódio.



**Figura 34.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H final da segunda tentativa da síntese do intermediário **5** com diamina e sulfato de sódio após adição de NBS.



**Esquema 41.** Mecanismo esperado para o intermediário 5.



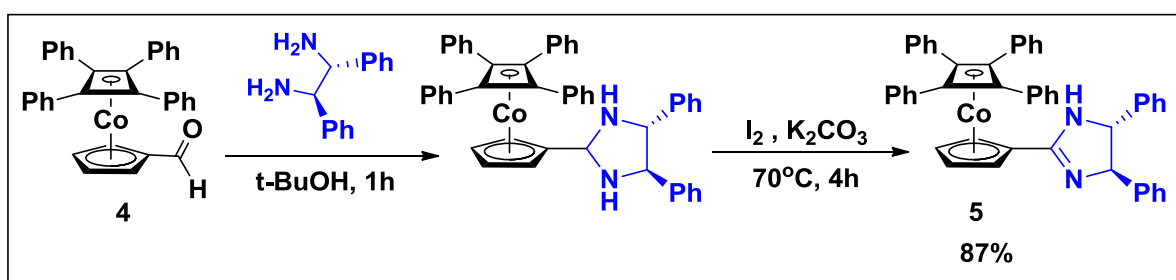
**Esquema 42.** Formação da dupla instauração no anel imidazólico (imidazol) do intermediário 5.

Na última tentativa<sup>64</sup> observou-se a primeira obtenção do produto inédito através de análise de ressonância magnética nuclear e de cromatografia em camada delgada.

O procedimento de síntese (**Esquema 43**) consistiu na adição de **4** e da (1S,2S)-(-)-1,2-Difenil-1,2-etilenodiamina a um sistema sob atmosfera inerte de nitrogênio e submetido a agitação por 30 min para a formação do anel

imidazolidínico. Em seguida, adicionou-se iodo e carbonato de potássio à mesma solução, colocando o sistema sob aquecimento entre 60°C e 70°C.

O tempo de aquecimento foi modificado entre 2 e 4h, sendo que de acordo com o aumento do tempo de aquecimento, observou-se de maneira geral, uma maior conversão. Para a tentativa realizada em 2h de aquecimento obteve-se uma conversão de 87%, para as duas tentativas realizadas em 3h de aquecimento, conversões de 92% e 86% com rendimentos de 85% e 49% respectivamente, e para a tentativa realizada em 4h de aquecimento, 95% de conversão (**Tabela 2**).



**Esquema 43.** Esquema reacional para síntese do intermediário 5.

O produto final, um sólido amarelo, foi analisado através de análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio na qual notou-se que não houve conversão total em nenhum dos casos, como visto anteriormente.

O processo da síntese de 5 foi posteriormente otimizado primeiramente a partir do aumento do tempo sob agitação na primeira etapa logo após a adição da diamina, deixando o sistema em agitação por 1h sob temperatura ambiente em vez de apenas 30 min a fim de garantir a total ciclicização, sendo um fator chave para obtenção de uma melhor conversão. Além disso, também a partir do aumento da temperatura de aquecimento do sistema até um valor ideal fixo de 70°C por um intervalo de tempo também fixo de 4h após a adição do iodo e do carbonato de potássio na segunda etapa. Como resultado, obteve-se nesse caso uma conversão de 99,7% e 87% de rendimento.



**Figura 35.** Imagem do intermediário **5** isolado.

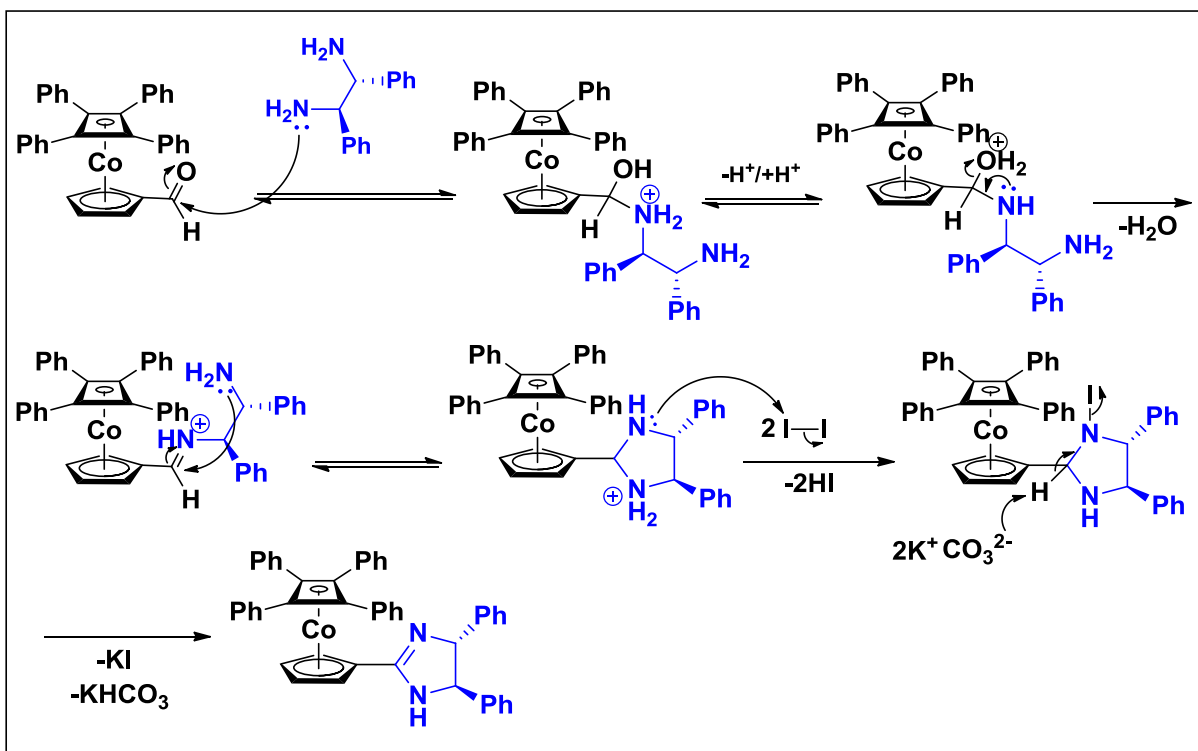
**Tabela 2.** Reações de síntese de **5** realizadas, utilizando iodo e carbonato de potássio e resultados de conversão obtidos.

Entrada	Tempo da 1ª etapa (min)	Tempo da 2ª etapa (h)	Temperatura de aquecimento (°C)	Conversão (%)	Rendimento (%)
1	30 min	2 h	60-70°C	87	-
2	30 min	3 h	60-70°C	89 <sup>(*)</sup>	67% <sup>(*)</sup>
3	30 min	4 h	60-70°C	95	-
4	60 min	4 h	70°C	99,7	87%

(\*) Conversão e rendimento médios de duplicata.

O mecanismo de formação de **5** através deste novo método<sup>64</sup> (**Esquema 44**) consiste na formação de ligação N-I após a formação do anel imidazolidínico com posterior abstração do hidrogênio pelo carbonato de potássio.





**Esquema 44.** Mecanismo para a síntese do **intermediário 5**.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **5** (**Figura 37**) apresentou alguns sinais que auxiliaram na identificação do composto. Inicialmente, o sinal alargado em 4,30 ppm (2H) relacionado aos dois hidrogênios do anel imidazolinico (**C**, **Figura 36**), em seguida, embora não confirmado, considerando a possibilidade de giro do substituinte (anel imidazolinico) e consequentemente dos grupos fenila, os sinais em 4,60 ppm (1H) e 5,09 ppm (1H) separados poderiam estar relacionados com os hidrogênios **B**, que apresentam sinais distintos devido aos possíveis diferentes ambientes químicos gerados considerando a probabilidade de giro do anel, e o sinal em 4,90 ppm (2H), aos hidrogênios **A**, por estarem mais distantes do substituinte do anel e talvez, desta forma, não sofrerem mais diretamente a variação da interação eletrônica. Em 5,35 ppm (1H) também identificou-se o hidrogênio do grupo NH da imidazolina (**D**), considerando que este sinal não possui relação com sinal de carbono como analisado pelo espectro de HSQC obtido (apêndice). Os sinais relacionados aos grupos fenilas ligados ao anel ciclobutadieno (20H) e à imidazolina (10H) se apresentam distribuídos na região entre 7,53-7,51 ppm e 7,36-7,07 ppm. Observa-se em 9,31 ppm o sinal do hidrogênio do aldeído remanescente e além disso, alguns outros sinais de hidrogênios sobrepostos na região das fenilas no espectro.

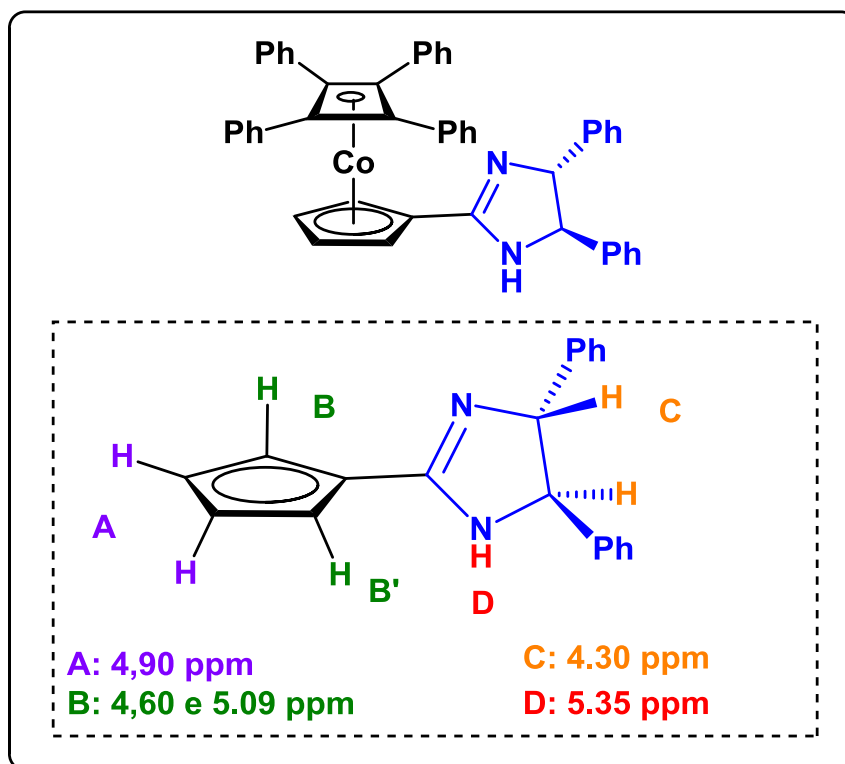


Figura 36. Atribuições dos sinais de RMN  $^1\text{H}$  (Cp e anel imidazólico) de **5**.

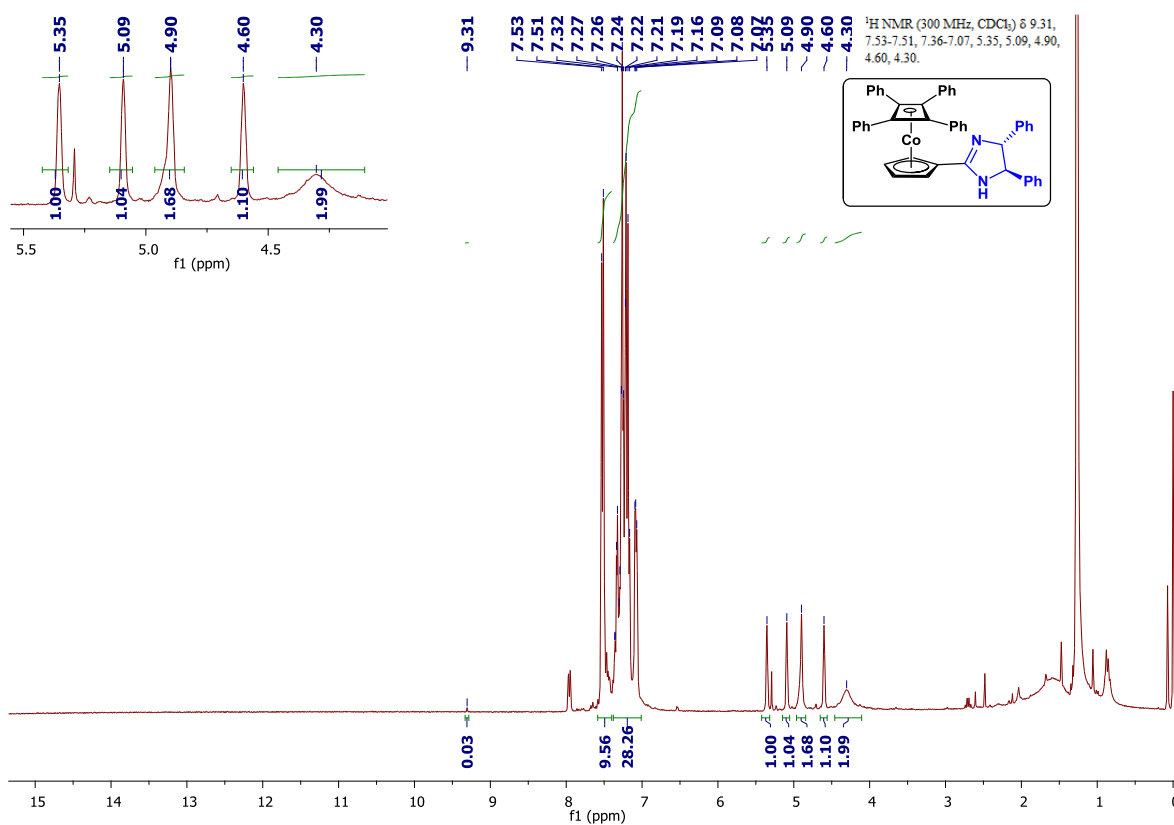
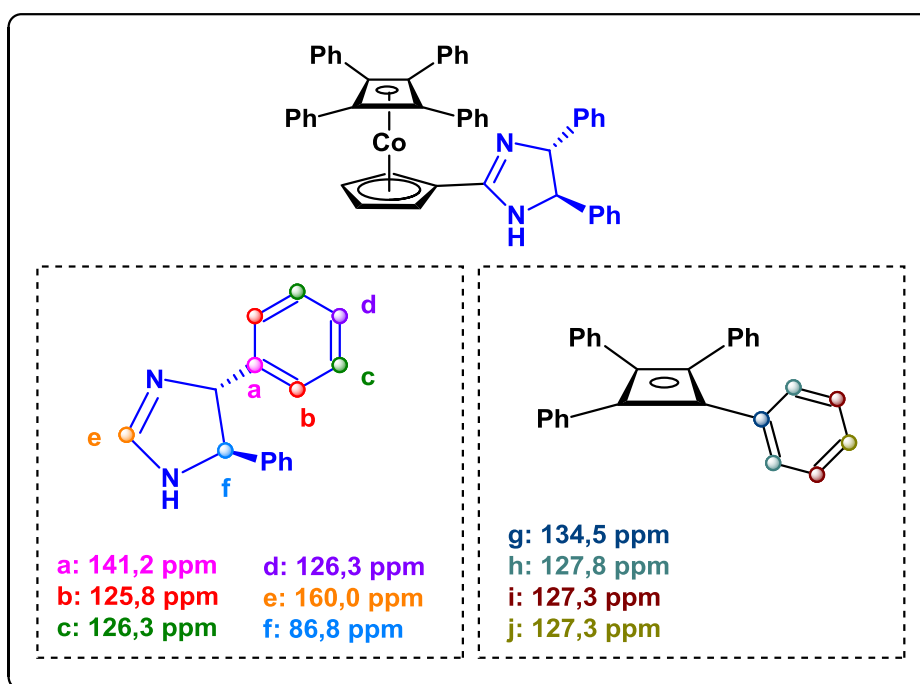
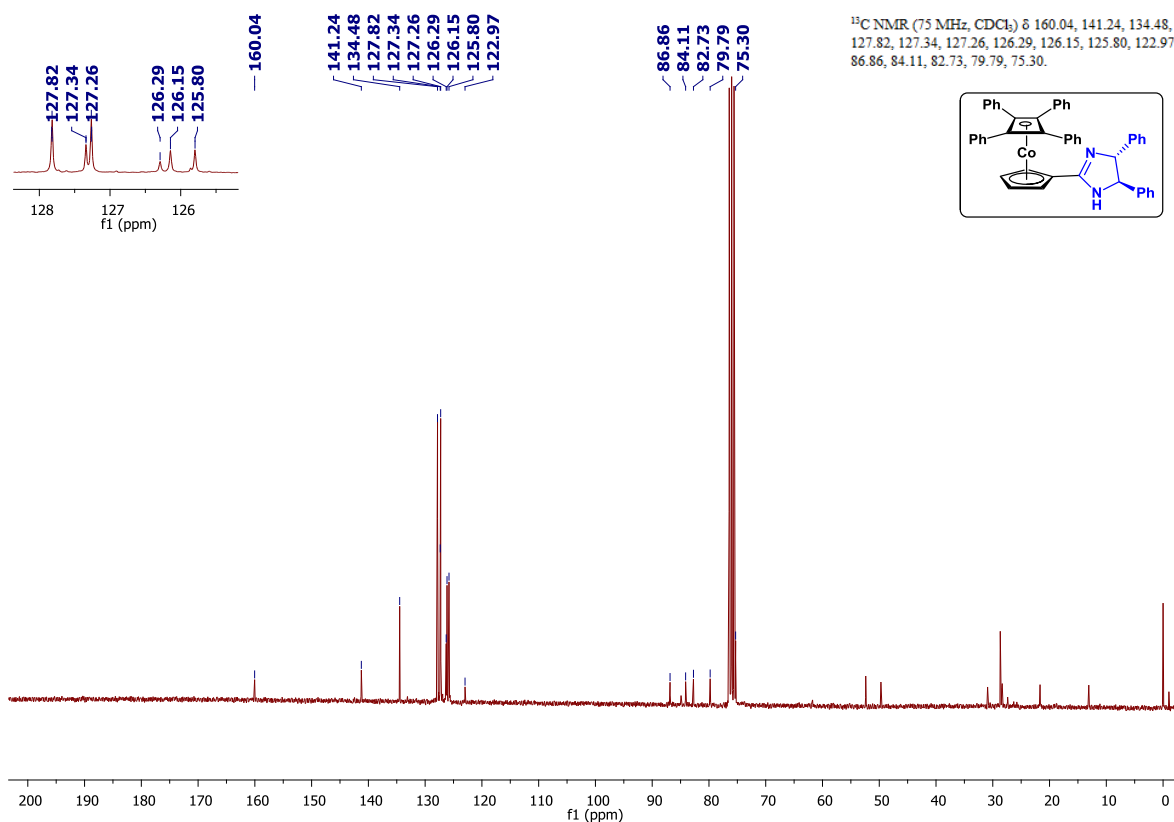


Figura 37. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do intermediário **5**.

Através da análise de HSQC realizada (apêndice), identificou-se alguns dos sinais presentes no espectro de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 39**). O sinal em 75,3 ppm seria referente aos carbonos do Cb, em 79,8 ppm, 82,7 ppm e 84,1 ppm os sinais dos carbonos do Cp e em 86,9 ppm os carbonos ligados aos hidrogênios **C** (**Figura 36**) do anel imidazolinico. Os sinais referentes às fenilas ligadas ao anel imidazolinico e ao Cb ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ) estão representados na **figura 38**. Os sinais relacionados às fenilas ligadas ao Cb foram identificados a partir das comparações com as regiões de sinais identificados dos compostos anteriores (**2**, **3** e **4**). Observou-se neste caso para o composto **5**, porém, novos sinais similares na região entre 141,2 e 126,3 ppm que estariam relacionados desta forma aos carbonos das fenilas ligada ao anel imidazolinico.

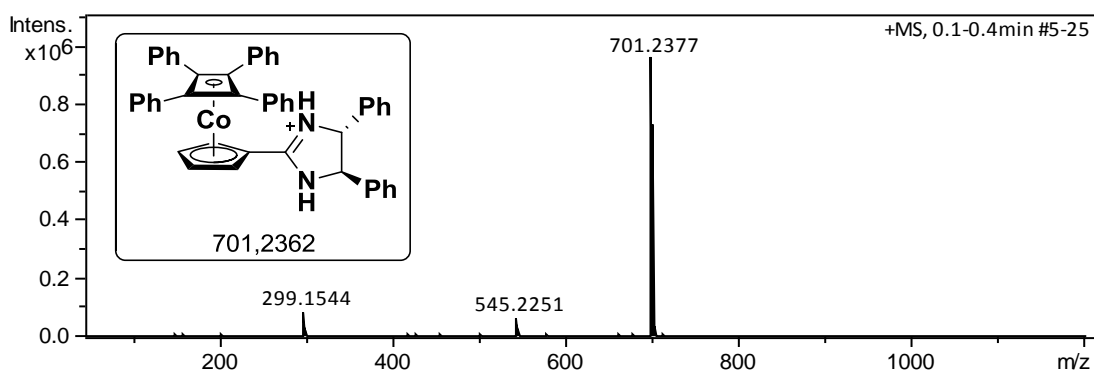


**Figura 38.** Atribuições dos sinais de RMN  $^{13}\text{C}$  (anel imidazolinico e fenilas) de **5**.

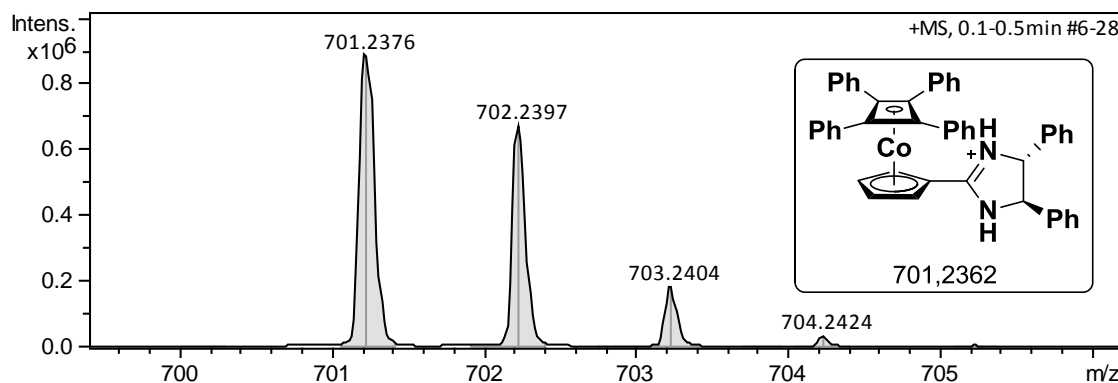


**Figura 39.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C do intermediário 5.

O espectro de massas de alta resolução para o intermediário 5 (**Figura 40**) confirmou através da massa exata do pico do íon molecular ( $m/z = 701,2377$ ) e também através dos picos de cargas múltiplas (**Figura 41**), a obtenção do primeiro ligante inédito derivado do cobaltoceno e da imidazolina.



**Figura 40.** Espectro de massas de alta resolução do intermediário 5.



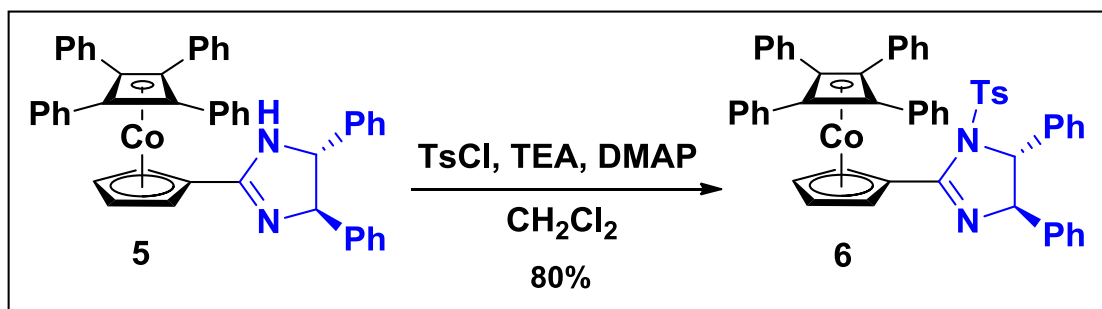
**Figura 41.** Aproximação na região dos picos dos íons de cargas múltiplas do espectro de massas de alta resolução (ESI) para o intermediário **5**.

Considerando a massa medida do composto por espectrometria de massas, o erro calculado entre a massa exata real (701,2362) e a medida foi de 1,996 ppm, relativamente baixo.

Foi notado que o intermediário **5** apresenta alta sensibilidade e reatividade, principalmente após a observação da formação de decomposições durante a realização de algumas tentativas de cromatografia em camada delgada (preparativa) e também durante a realização de cromatografia em coluna do tipo filtrante para purificação do produto e remoção do aldeído. Deste modo, procurou-se evitar manter o produto sob longo tempo de armazenamento que por sua vez, também foi realizado com recobrimento do frasco com papel alumínio, sob a suspeita de que talvez o produto seja sujeito à decomposição na presença de luz.

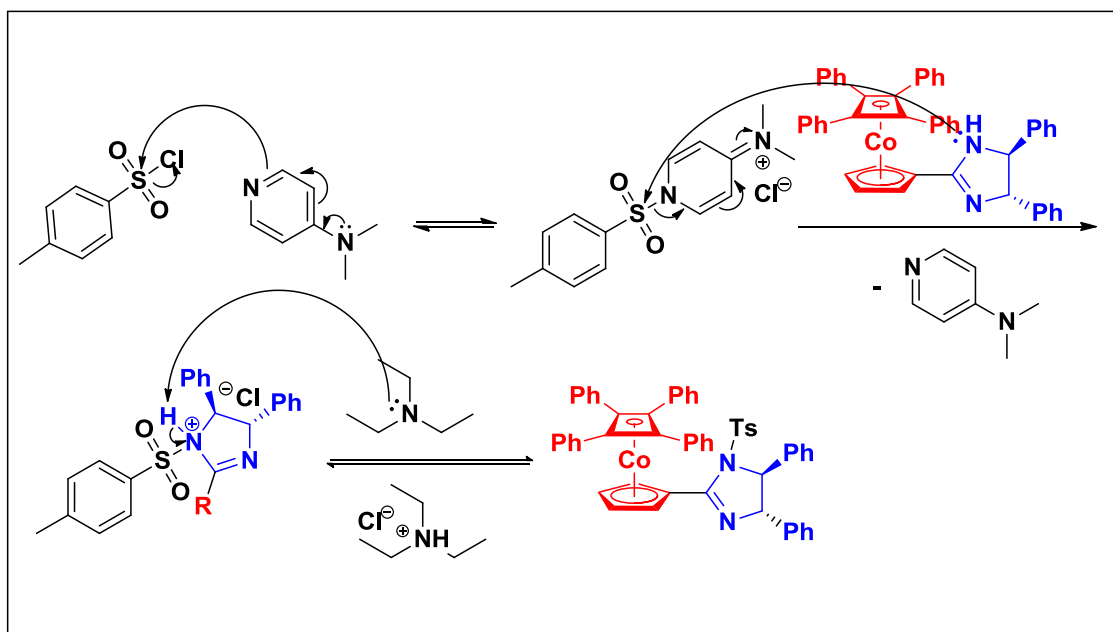
Em razão destas observações, logo em seguida à obtenção e purificação de **5**, foi feita a reação de tosilação do produto inédito para obtenção de **6** (**Esquema 45**), que demonstrou ser mais estável do que seu precursor.

A síntese<sup>65</sup> consistiu na adição de **5** com uma mistura de trietilamina, DMAP e diclorometano sob agitação e temperatura ambiente. Com a redução da temperatura a 0°C, adicionou-se o cloreto de tosila em diclorometano à solução, mantendo-a sob agitação por 24h. Observou-se após análise de RMN <sup>1</sup>H que houve apenas a conversão de 83% do material de partida, aproximadamente. Desta forma, a purificação foi feita através de cromatografia em coluna de sílica com eluição gradiente (9:1 e 8:2 hexano/acetato de etila) e ao final, o produto foi obtido como um sólido amarelado com rendimento de 80%.



**Esquema 45.** Esquema reacional para síntese do intermediário **6**.

O mecanismo para obtenção de **6** demonstrado no **esquema 46** consiste no inicial ataque do nitrogênio do anel imidazolinico de **5** ao enxofre do grupo tosil ligado ao DMAP e por fim, na última etapa, a abstração do hidrogênio ligado ao nitrogênio pela trietilamina.

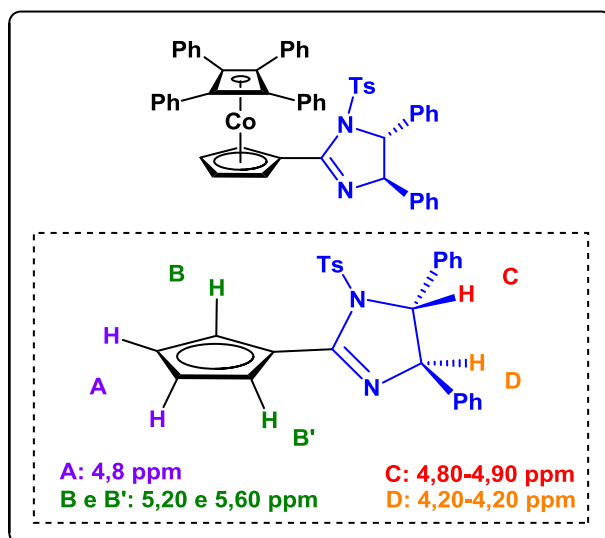


**Esquema 46.** Mecanismo da reação de tosilção do intermediário **5**.

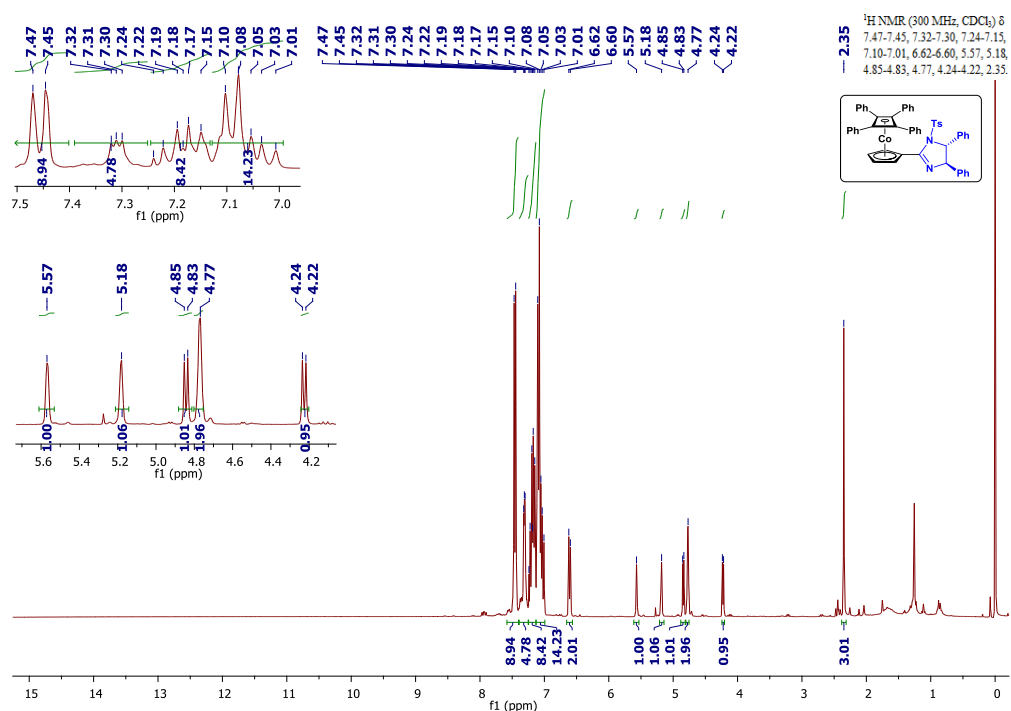
O produto final foi analisado e confirmado por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (**Figura 43**) e de carbono (**Figura 44**).

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  apresentou alguns sinais que puderam ser identificados, contribuindo para a confirmação da estrutura do produto obtido. Em 2,40 ppm (3H), observou-se o sinal da metila do grupo Ts, em seguida, os dubletos em 4,20-4,40 ppm e 4,80-4,90 ppm seriam referentes aos hidrogênios **D** e **C**, respectivamente, sendo que o sinal mais deslocado se deve à proximidade com grupo Ts, gerando

uma desblindagem. Analogamente às considerações realizadas sobre o produto **5** anteriormente, o sinal em 4,80 ppm (2H) e os sinais em 5,20 e 5,60 ppm (1H cada) poderiam ser relacionados aos hidrogênios **A** e **B**, respectivamente. Considera-se que a diferença entre os sinais dos hidrogênios **B** e **B'** pode ser associada, assim como no caso do produto **5**, à diferença de ambientes químicos devido ao giro do anel, desta vez principalmente devido à presença do substituinte tosil. Os sinais referentes às fenilas ligadas ao anel Cb (20H), ao anel imidazolínico (10H) e do grupo Ts (4H) não discriminados, devido à sobreposição de sinais na região de aromáticos, estão dispostos entre 6,60 e 7,50 ppm.



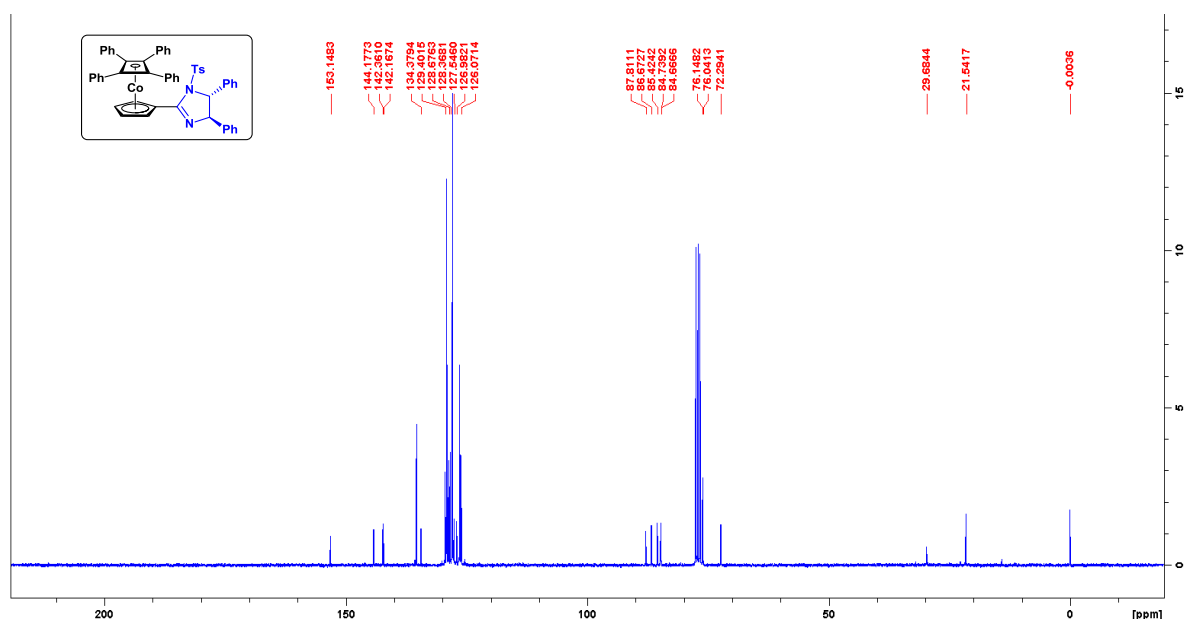
**Figura 42.** Atribuições dos sinais de RMN  $^1\text{H}$  (Cp e anel imidazolínico) de **6**.



**Figura 43.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do intermediário **6**.

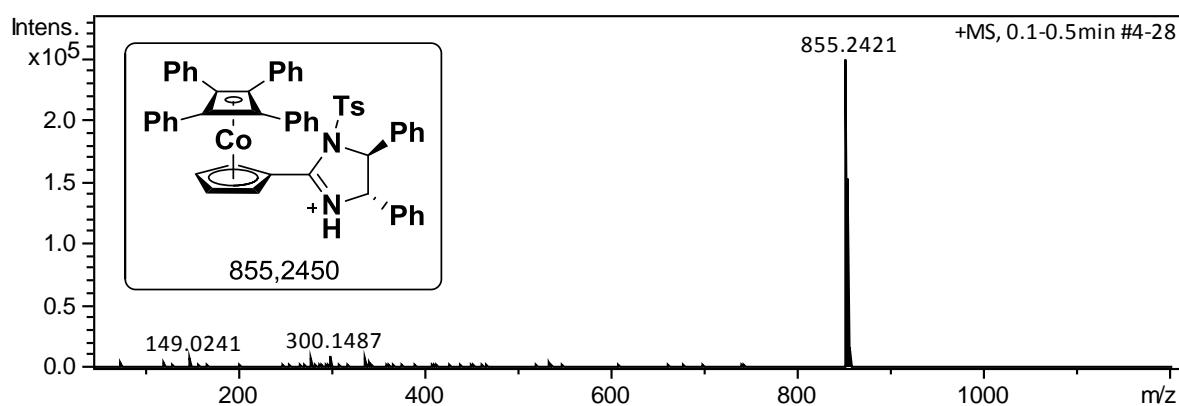
Através da análise de HSQC para o **6**, identificou-se alguns dos sinais apresentados no espectro de <sup>13</sup>C (**Figura 44**). Em 72,3 ppm, observou-se o sinal do carbono ligado ao hidrogênio **C** do anel imidazolinico (**Figura 42**), em seguida, em 76,0 ppm, o sinal do carbono ligado ao hidrogênio **D** e por último, em 84,7 ppm e em 85,4 ppm os sinais dos carbonos ligados aos hidrogênios em **A** e **B**. Devido à complexidade dos espectros, os demais sinais não puderam ser confirmados.



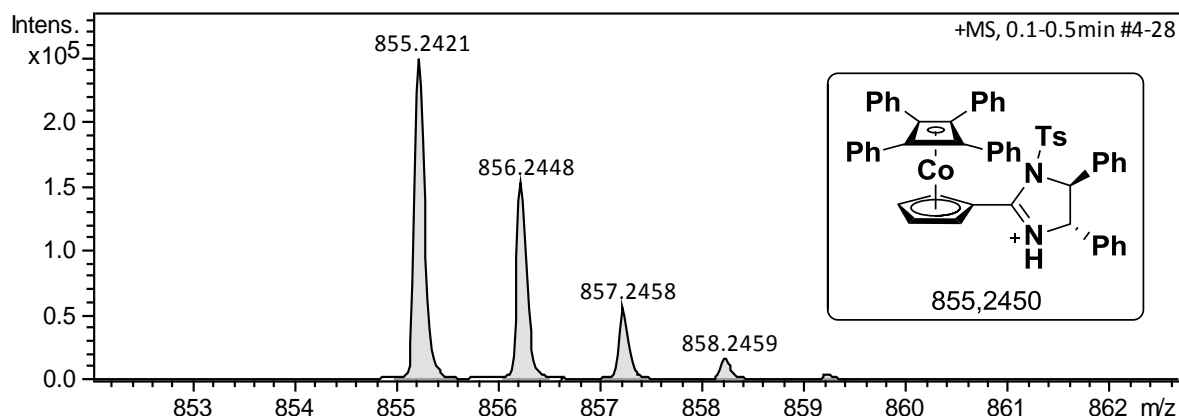


**Figura 44.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do intermediário 6.

A análise por espectrometria de massas de alta resolução (**Figura 45**) confirmou através da massa exata do pico do íon molecular ( $m/z = 855,2421$ ) e dos picos de cargas múltiplas gerados no espectro (**Figura 46**) a obtenção do produto inédito. O erro calculado considerando a massa medida do composto por espectrometria de massas em relação à massa exata real (855,2450) do composto neste caso foi de 3,4 ppm, por sua vez, também relativamente baixo.

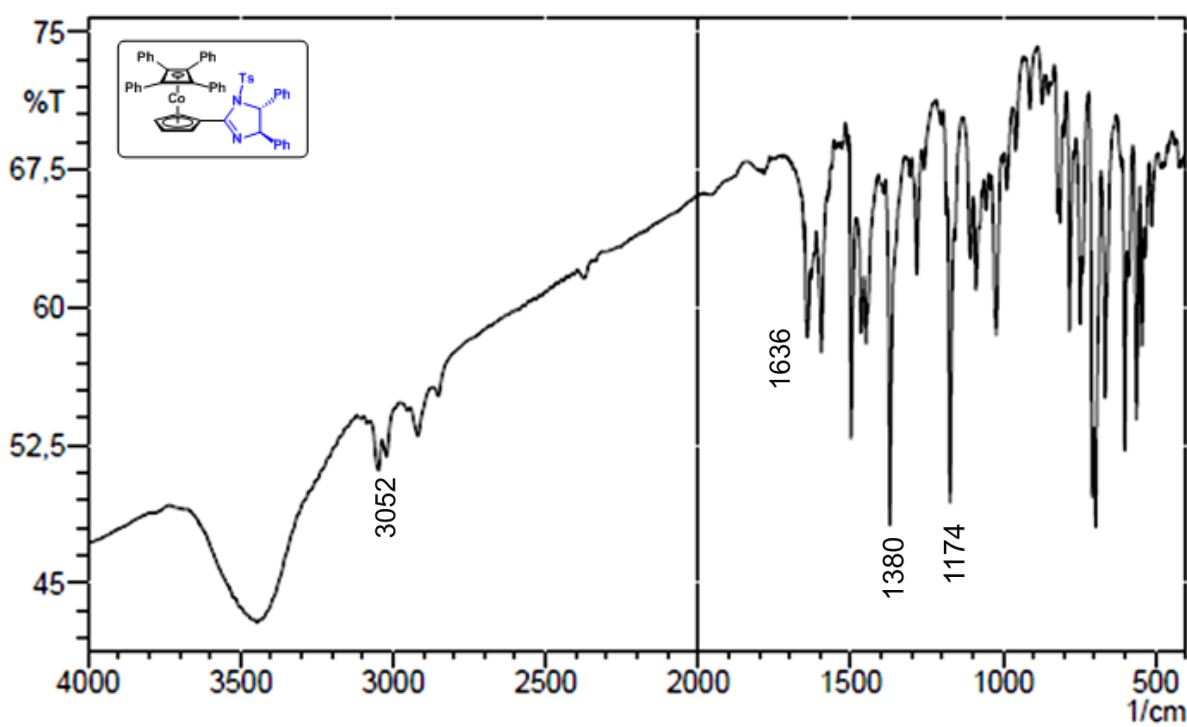


**Figura 45.** Espectro de massas de alta resolução do intermediário 6.



**Figura 46.** Aproximação na região dos íons de cargas múltiplas do espectro de massas de alta resolução (ESI) para o intermediário **6**.

A análise de  $[\alpha]_D$  realizada em triplicata em clorofórmio para o intermediário **6** (concentração molar de mol/L) resultou em um valor médio de  $[\alpha]_D = +46,447$  na temperatura registrada de  $22,5^\circ\text{C}$ .

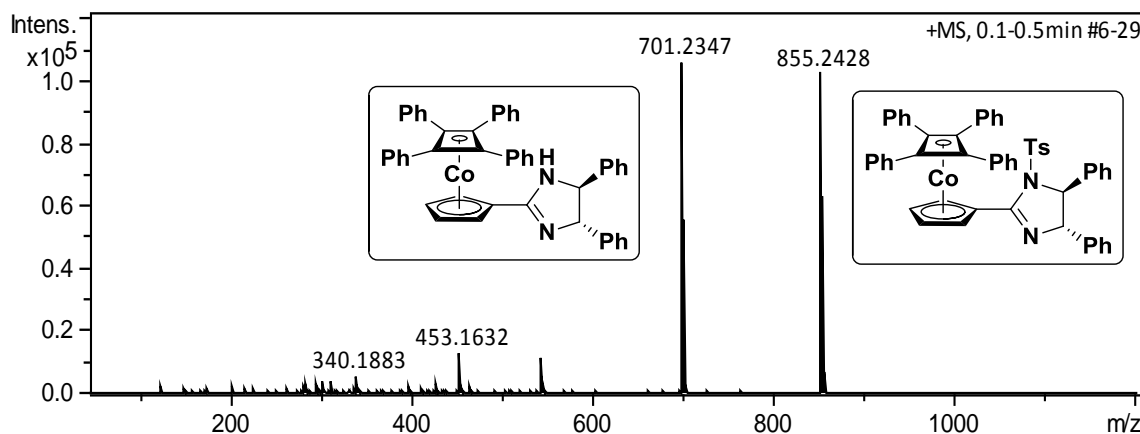


**Figura 47.** Infravermelho de **6**.

Observa-se no espectro de infravermelho alguns sinais característicos que auxiliaram na confirmação do produto **6**, entre eles, na região entre  $1000$  e  $1200\text{ cm}^{-1}$  observa-se o possível sinal de estiramento simétrico da ligação  $\text{S}(=\text{O})_2$  do

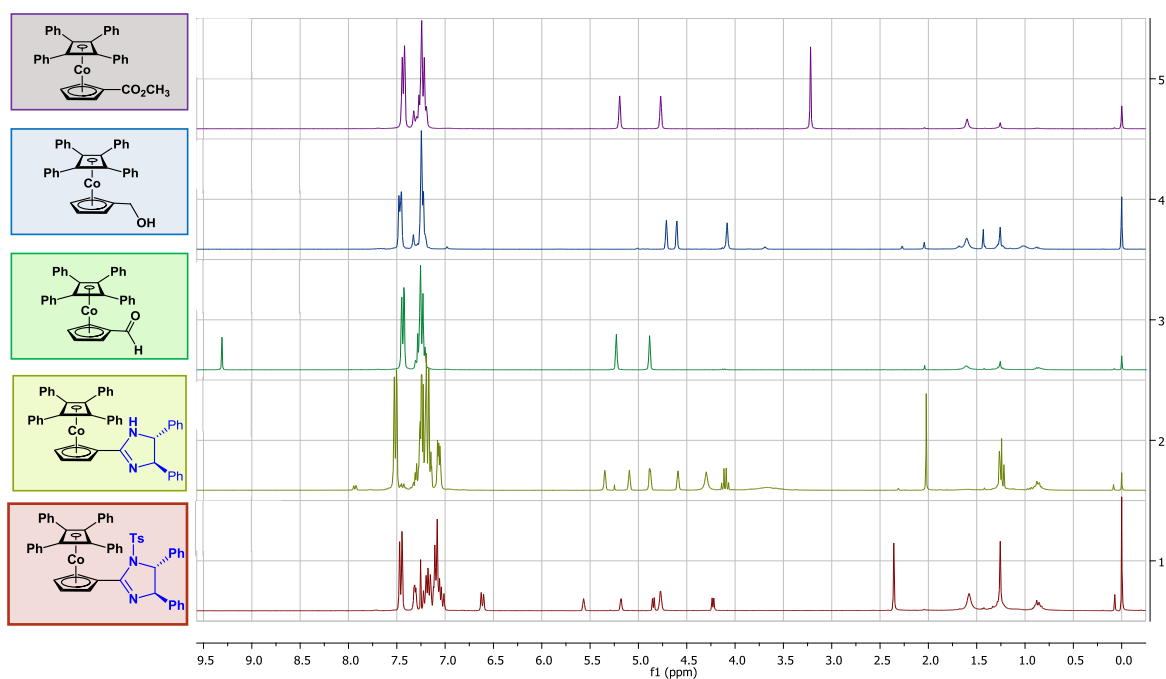
grupo Ts ( $1174\text{ cm}^{-1}$ ) e entre  $1300$  e  $1400\text{ cm}^{-1}$  o sinal de estiramento C-N da amina no anel imidazolínico ( $1380\text{ cm}^{-1}$ ). Entre  $1600$  e  $1700\text{ cm}^{-1}$  observa-se o possível sinal de estiramento C=C ( $1636\text{ cm}^{-1}$ ) e entre  $3000$  e  $3100\text{ cm}^{-1}$  o sinal de estiramento C-H no anel aromático ( $3052\text{ cm}^{-1}$ ).<sup>66</sup>

A análise de ponto de fusão para o intermediário **6** realizada não foi bem sucedida, uma vez que observou-se que com aquecimento, o produto inicialmente a  $186^{\circ}\text{C}$  foi se modificando de sólido amarelo mostarda para um sólido laranja escuro até se converter em um líquido viscoso vermelho escuro em  $215,1^{\circ}\text{C}$ . Devido a este resultado e ao grande intervalo de temperatura, concluiu-se que houve uma possível decomposição, não sendo possível a determinação do intervalo de temperaturas de fusão.



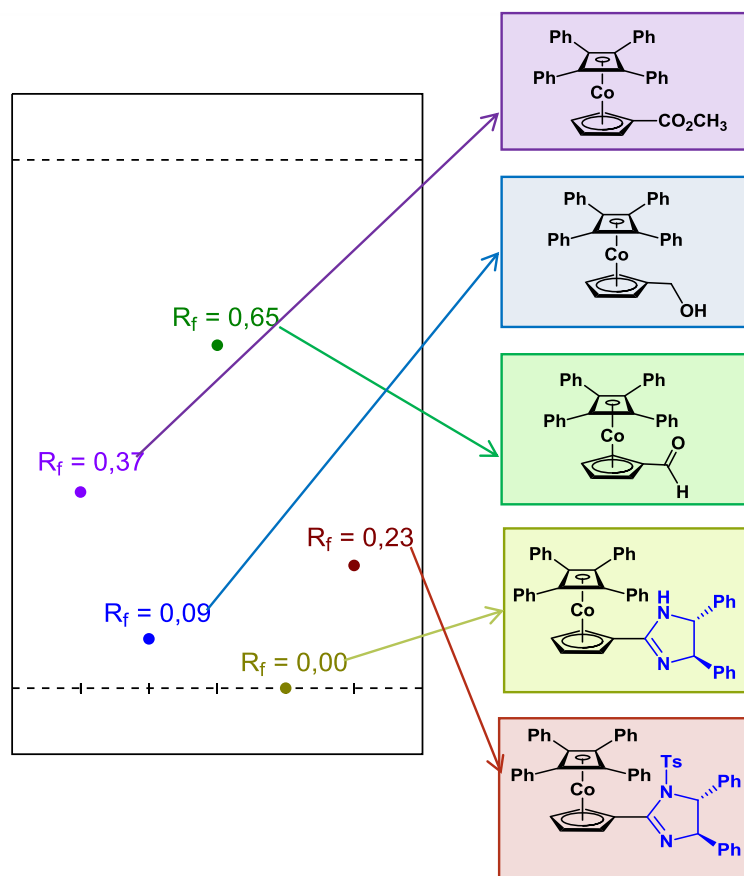
**Figura 48.** Espectro de massas de alta resolução da mistura dos intermediários **5** e **6**.

As comparações entre os espectros dos intermediários **2** a **6** estão representadas na **figura 49**, na qual observa-se principalmente a mudança de deslocamento dos picos referentes aos hidrogênios do anel Cp e as similaridades de deslocamento de sinais referentes aos hidrogênios aromáticos das fenilas presentes nos compostos do tipo “sanduíche”.



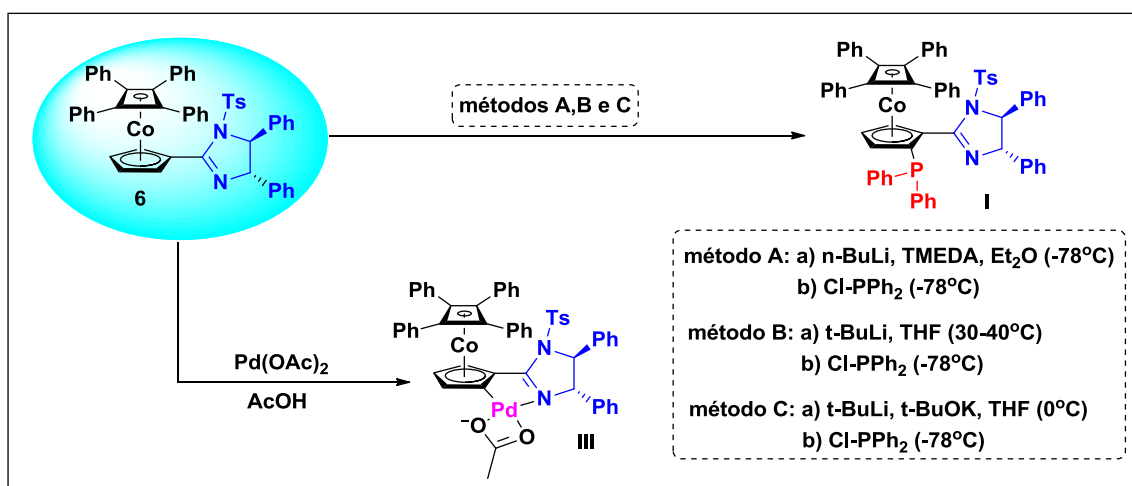
**Figura 49.** Espectros de ressonância de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) dos compostos baseados no  $(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{)}-(\eta^4\text{-C}_4\text{Ph}_4)\text{Co}$  obtidos durante o projeto.

Os coeficientes de retenção da cromatografia em camada delgada (CCD) de sílica realizada dos compostos obtidos estão representados comparativamente na **figura 50**. Estes valores de  $R_f$  são relativos à corrida com eluente 9:1 hexano/acetato de etila e o método de revelação utilizado em todos os casos foi o de luz UV.



**Figura 50.** Coeficientes de retenção dos compostos derivados do cobaltoceno (eluente 9:1 hexano/acetato de etila).

Após a obtenção de **6** (**Esquema 25**), iniciaram-se as tentativas para síntese do primeiro ligante inédito proposto com substituinte difenilfosfina (ligante **I**, **Esquema 47**). Foram feitas três tentativas com base em três metodologias distintas (métodos **A**, **B** e **C**, **Esquema 47**).

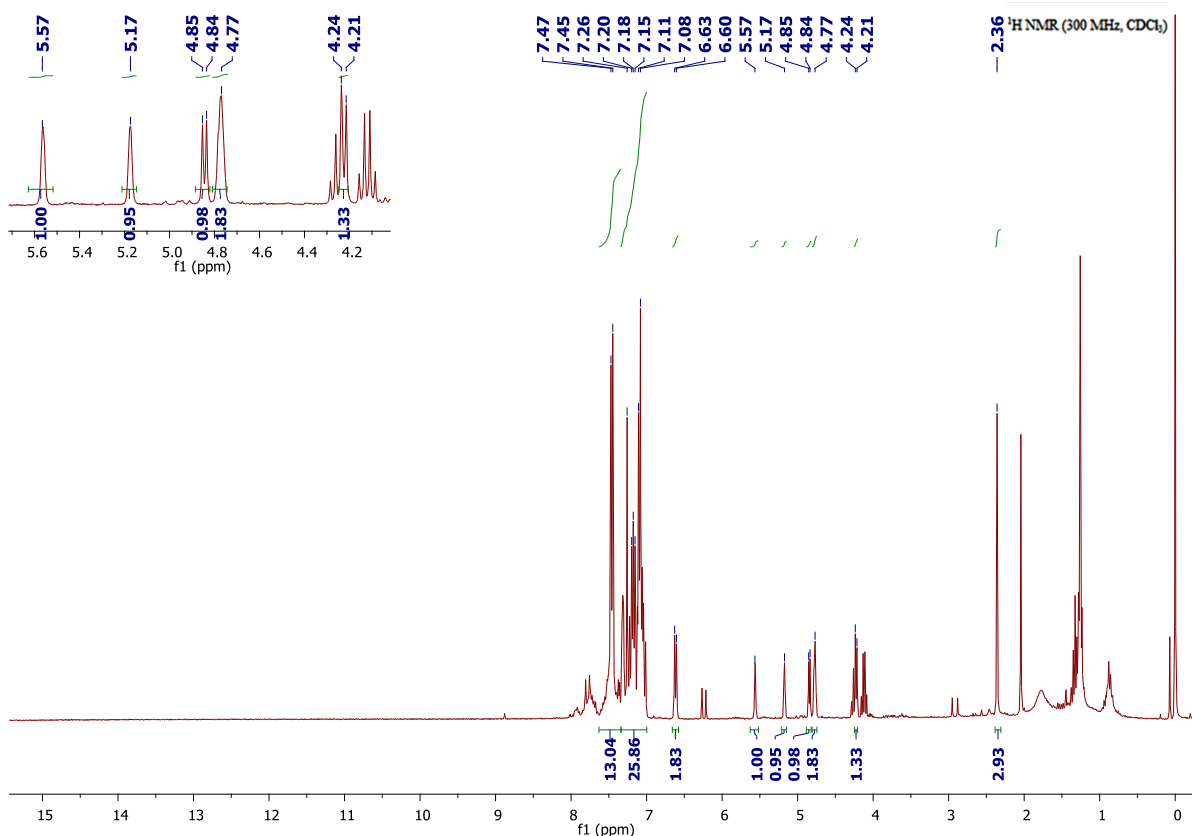


**Esquema 47.** Tentativas para obtenção dos ligantes (**I** e **III**).

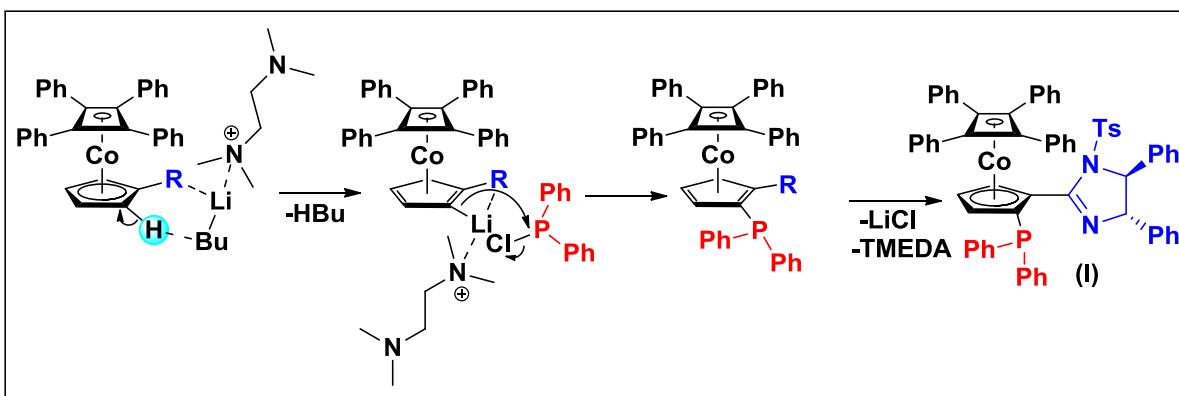
Como visto anteriormente, o método utilizado para inserção de grupos no anel Cp de maneira a gerar ligantes é o método de Litação Orto-Dirigida de Glíman e Wittig, no qual utiliza-se um reagente do tipo alquil-lítio e após a abstração do hidrogênio, adiciona-se um eletrófilo para formação do produto através de uma reação de substituição eletrofílica aromática.

O primeiro método (método **A**, **Esquema 47**) para a síntese do ligante I, de Richards e Mulvaney,<sup>41</sup> consistiu na utilização de n-BuLi como reagente do tipo alquil-lítio e do aditivo TMEDA. Adicionou-se a um sistema sob atmosfera inerte o ligante inédito tosilado, éter dietílico e uma solução de TMEDA em éter dietílico, mantendo o sistema sob agitação à -78°C com a adição de n-BuLi. Após aproximadamente 2h, deixando o sistema adquirir temperatura ambiente gradativamente, adicionou-se o Ph<sub>2</sub>PCI.

Verificando o espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio para este produto (**Figura 51**), observou-se que não houve a formação do produto desejado, visto que na região entre 4,0 e 5,55 ppm, esperava-se encontrar sinais para apenas 4 hidrogênios do anel Cp, porém verificou-se a presença de 5 hidrogênios, sinais característicos do material de partida, indicando que não houve a formação do produto. Além disso, observou-se o surgimento de impurezas, provavelmente relacionadas aos reagentes, devido ao aumento do número de hidrogênios aromáticos entre 7 e 8 ppm. A purificação para obtenção do material de partida foi feita por cromatografia líquida com eluente 9:1 hexano/acetato de etila.



**Figura 51.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da primeira tentativa de síntese do ligante **I** (método **A**)

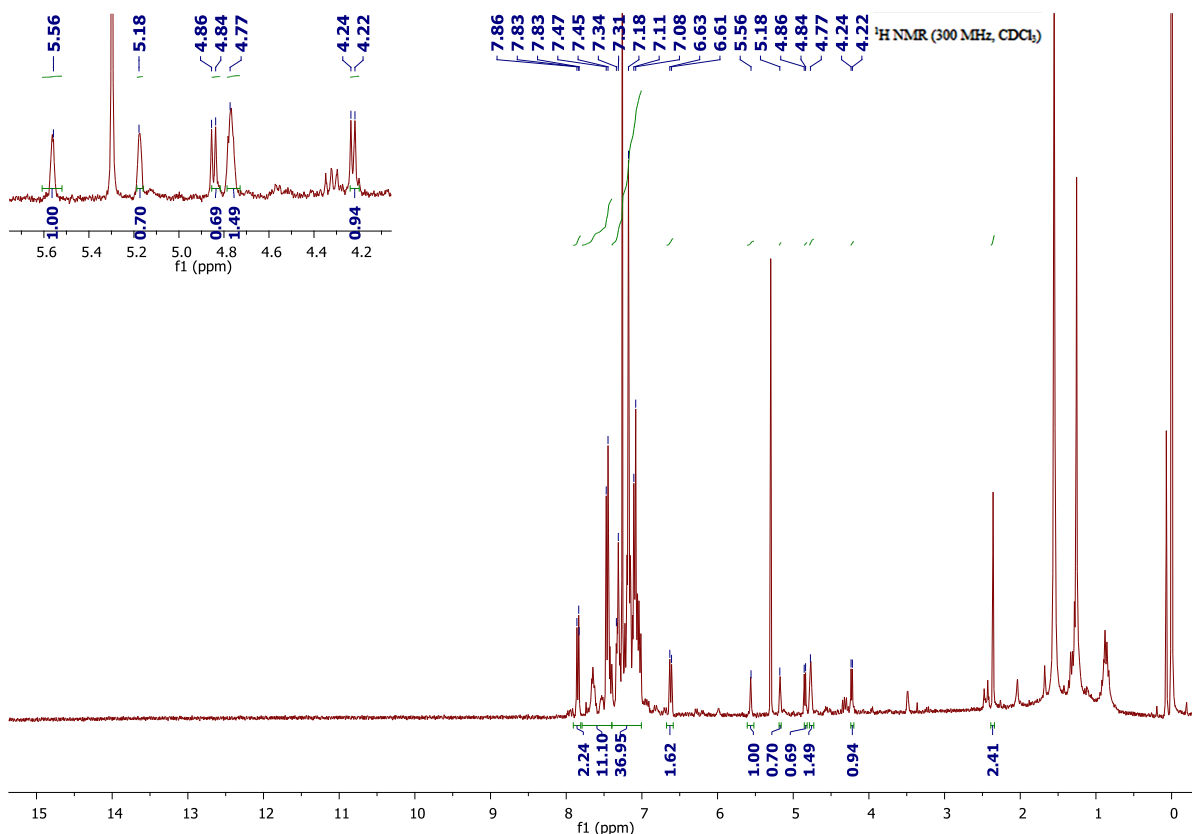


**Esquema 48.** Mecanismo proposto para a síntese do ligante **I** através do método **A**.

Observa-se pelo mecanismo proposto (**Esquema 48**) que com a adição do aditivo, este interagiria com o íon lítio, favorecendo a saída do hidrogênio e em seguida, a reação de substituição eletrofílica aromática.

Em razão da inicial resposta negativa à tentativa de síntese do primeiro ligante com substituinte difenilfosfina, foi feita a tentativa de complexação do intermediário tosilado com paládio<sup>67</sup> (ligante **III**, **Esquema 47**), de forma a gerar um complexo do tipo paladaciclo também interessante para o objetivo da análise nas reações de

teste (**Esquema 7**). Para tal utilizou-se como reagente  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  em  $\text{AcOH}$  a  $95^\circ\text{C}$ . Por meio de análise de ressonância nuclear magnética de hidrogênio (**Figura 52**), observou-se que não houve reação, sendo identificados sinais relacionados ao material de partida juntamente com o surgimento de algumas possíveis decomposições geradas parcialmente pelo material de partida.



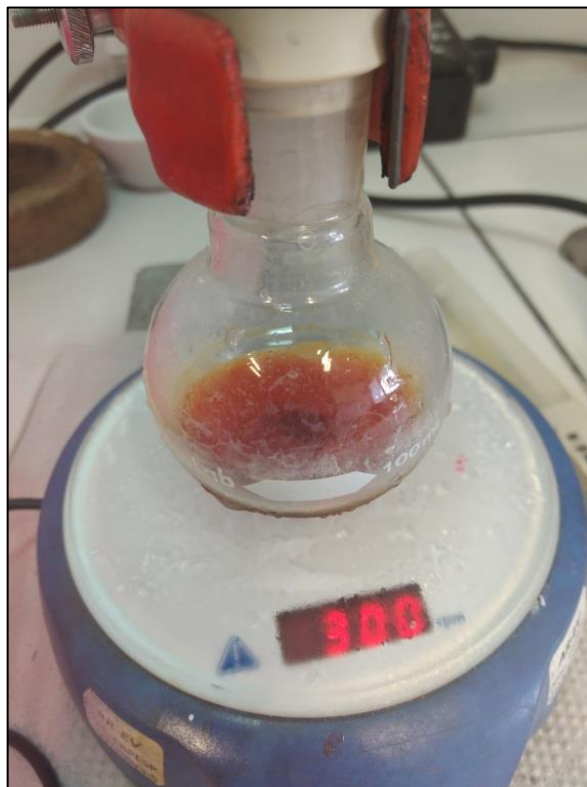
**Figura 52.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da primeira tentativa de síntese do ligante III.

A segunda tentativa baseada em um novo método (método **B**, **Esquema 46**) foi testada com base no método reportado por Richards e colaboradores,<sup>8</sup> utilizando  $t\text{-BuLi}$  como reagente do tipo alquil-lítio, e leve aquecimento do sistema ( $30\text{-}40^\circ\text{C}$ ) durante a primeira etapa de desprotonação do intermediário tosilado.

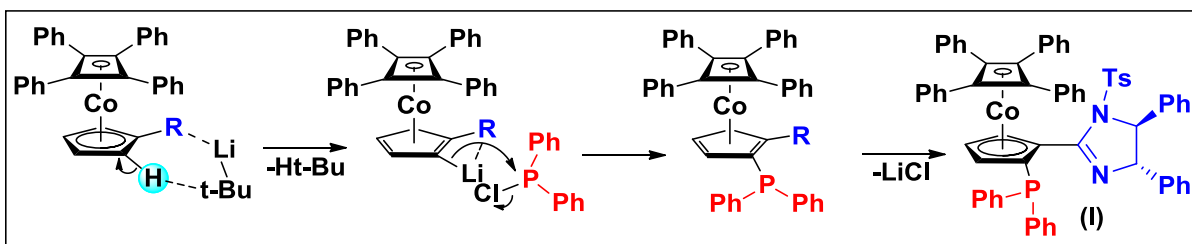
A síntese foi realizada a partir da adição de excesso de  $t\text{-BuLi}$  uma solução a  $-78^\circ\text{C}$  contendo THF e o produto tosilado em um sistema sob atmosfera inerte e que em seguida foi mantido brevemente sob temperatura ambiente e então aquecido entre  $30$  e  $40^\circ\text{C}$  sob agitação por 2h. A temperatura foi reduzida novamente à  $-78^\circ\text{C}$  para adição do clorodifenilfosfina e observou-se uma mudança na coloração da



solução (alaranjada para avermelhada) (**Figura 53**). O sistema foi mantido sob agitação por mais 1h.

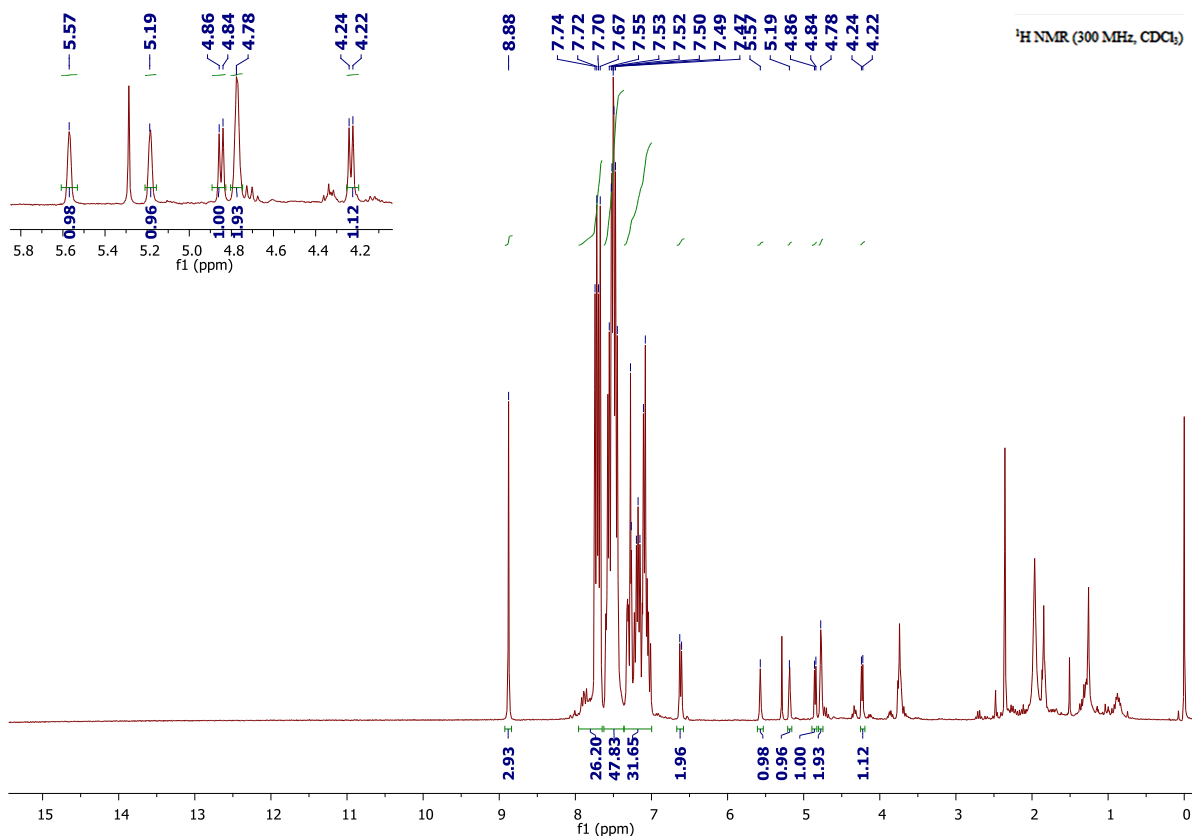


**Figura 53.** Solução avermelhada após a adição do clorodifenilfosfina (método **B**).



**Esquema 49.** Mecanismo proposto para obtenção do ligante **I** através do método **B**.

Ao final, após análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio, não foi observada a formação do produto, apenas sinais do material de partida no espectro e uma mistura complexa de subprodutos não identificados (**Figura 54**). Observou-se também que houve um erro na quantidade de t-BuLi utilizada, utilizando-se 35% de excesso deste reagente. O material de partida foi obtido a partir de purificação por cromatografia líquida com eluição de 8:2 hexano/acetato de etila.



**Figura 54.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (Método B).

Uma terceira e nova tentativa de síntese do ligante quiral com substituinte difenilfosfina foi testado com base em um novo método (método **C**, **Esquema 47**)<sup>43</sup>, utilizando desta vez t-BuLi como reagente do tipo alquil-lítio e t-BuOK como aditivo para a reação. Nesta tentativa foi identificada por espectro de ressonância nuclear magnética de hidrogênio a possível formação do primeiro ligante inédito **I** desejado em baixa escala junto com uma mistura complexa de subprodutos.

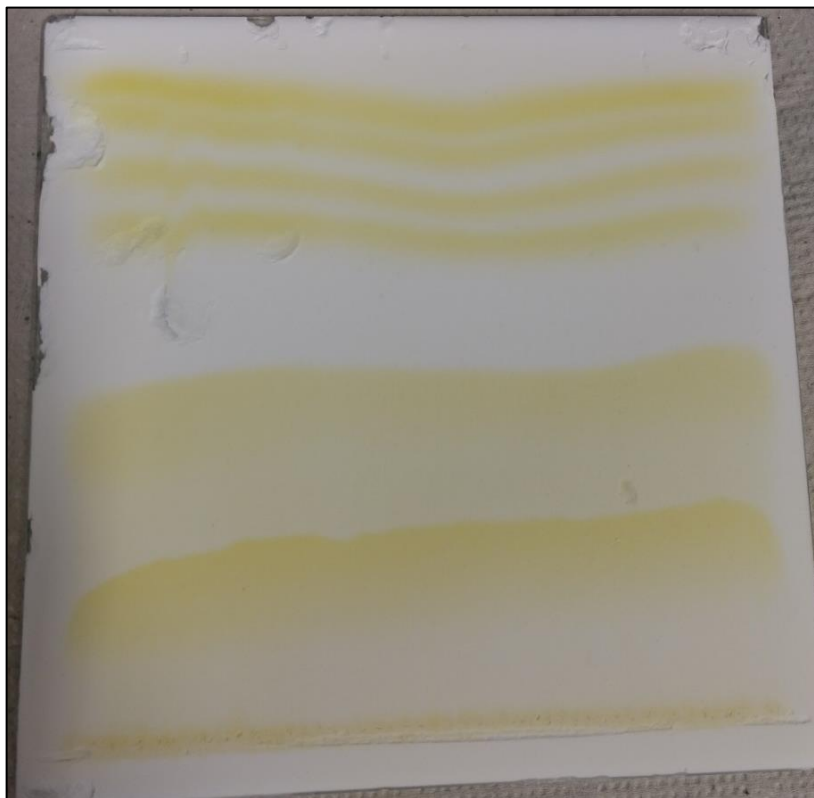
A síntese foi realizada a partir da adição de t-BuOK em THF anidro a um balão previamente flambado. O sistema foi fechado e mantido sob atmosfera inerte de argônio e a este adicionou-se uma solução do intermediário quiral com a imidazolina tosilada em THF anidro, mantendo o sistema sob agitação à 0°C por 2h. Em seguida, com a redução da temperatura a -78°C, adicionou-se o clorodifenilfosfina, deixando o sistema adquirir temperatura ambiente sob agitação de um dia para o outro. O produto foi obtido como um sólido de coloração alaranjada.

Após análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio, observou-se alguns sinais interessantes na região de 4,10 e 5,10 ppm que poderiam estar

relacionados com o produto juntamente com vários outros sinais não identificados (**Figura 56**). Desta forma, foi feita uma tentativa de separação da mistura obtida por método preparativo, utilizando uma placa de sílica e os solventes hexano e acetato de etila nas proporções 9:1 e 8:2, respectivamente.

A separação resultou em 7 manchas de diferentes fatores de retenção (**Figura 55**), sendo que a partir de análises de ressonância magnética de hidrogênio de cada uma delas, notou-se que somente na 7<sup>a</sup> mancha (**Figura 55**, última mancha de baixo para cima) foram observados sinais, que poderiam estar relacionados com o possível produto inédito (**Figura 56**).

Observando os sinais obtidos no espectro na região de 4,2 e 5,6 ppm (**Figura 57**), notou-se que estes foram muitos similares aos sinais obtidos para o material de partida (intermediário **6**) nesta mesma região, entretanto, também notou-se vários sinais na região dos aromáticos com uma grande quantidade de hidrogênios associados não identificados. Devido a essas observações e a quantidade de material ser muito pequena, o produto não pôde ser melhor analisado e aproveitado e não foi possível concluir que o produto foi obtido.



**Figura 55.** Placa preparativa de sílica eluída por método gradiente (9:1 e 8:2 hexano/acetato)

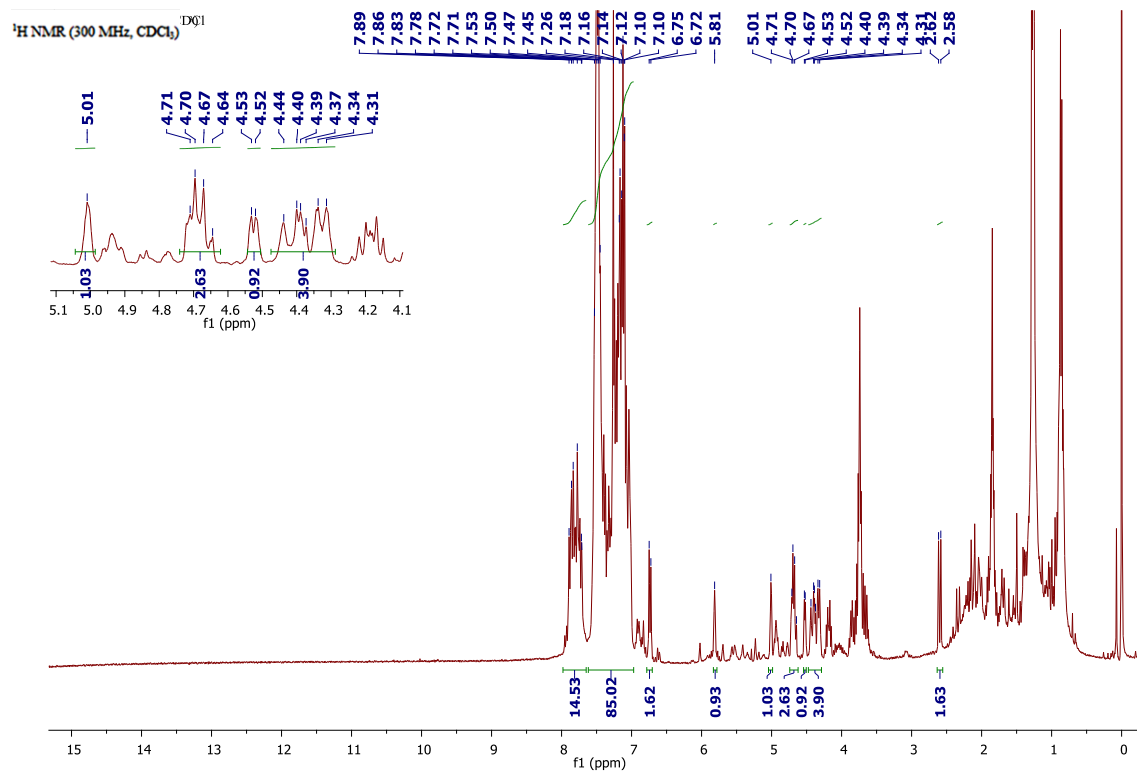


Figura 56. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para o produto pelo método C.

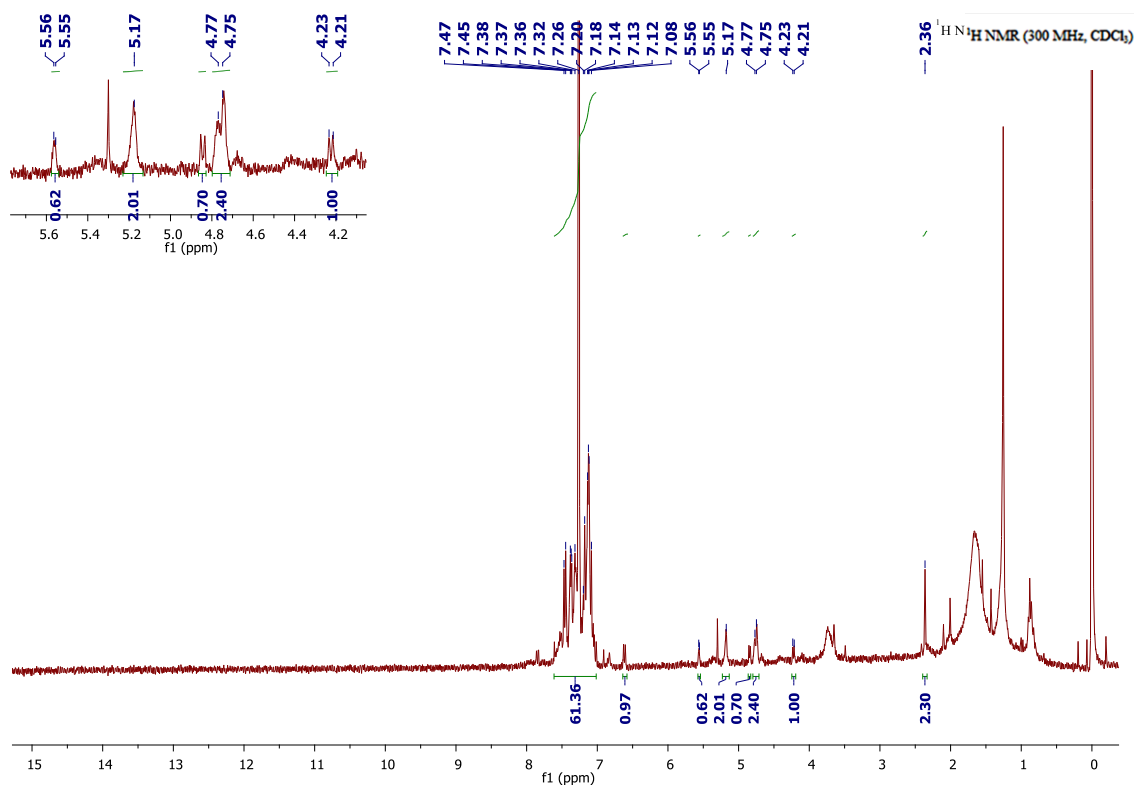
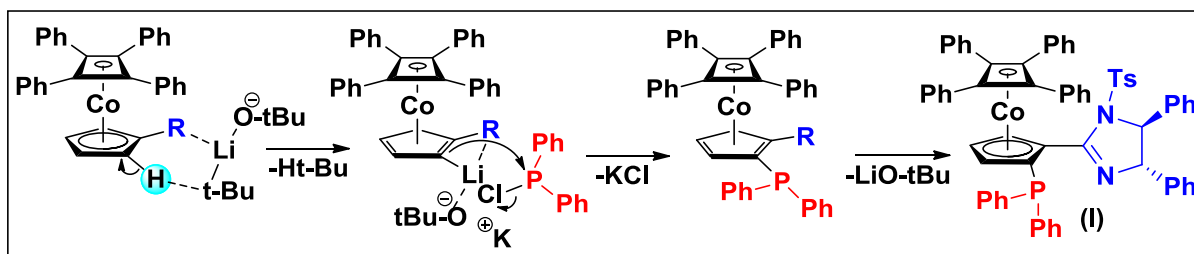


Figura 57. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a 7ª mancha obtida pela separação por método preparativo gradiente da 3ª tentativa de síntese do ligante I (método C).

De maneira análoga ao mecanismo do método **A**, o aditivo t-BuOK também interage com o íon lítio favorecendo a etapa de abstração do hidrogênio do mecanismo para a síntese pelo método **C** (**Esquema 50**).

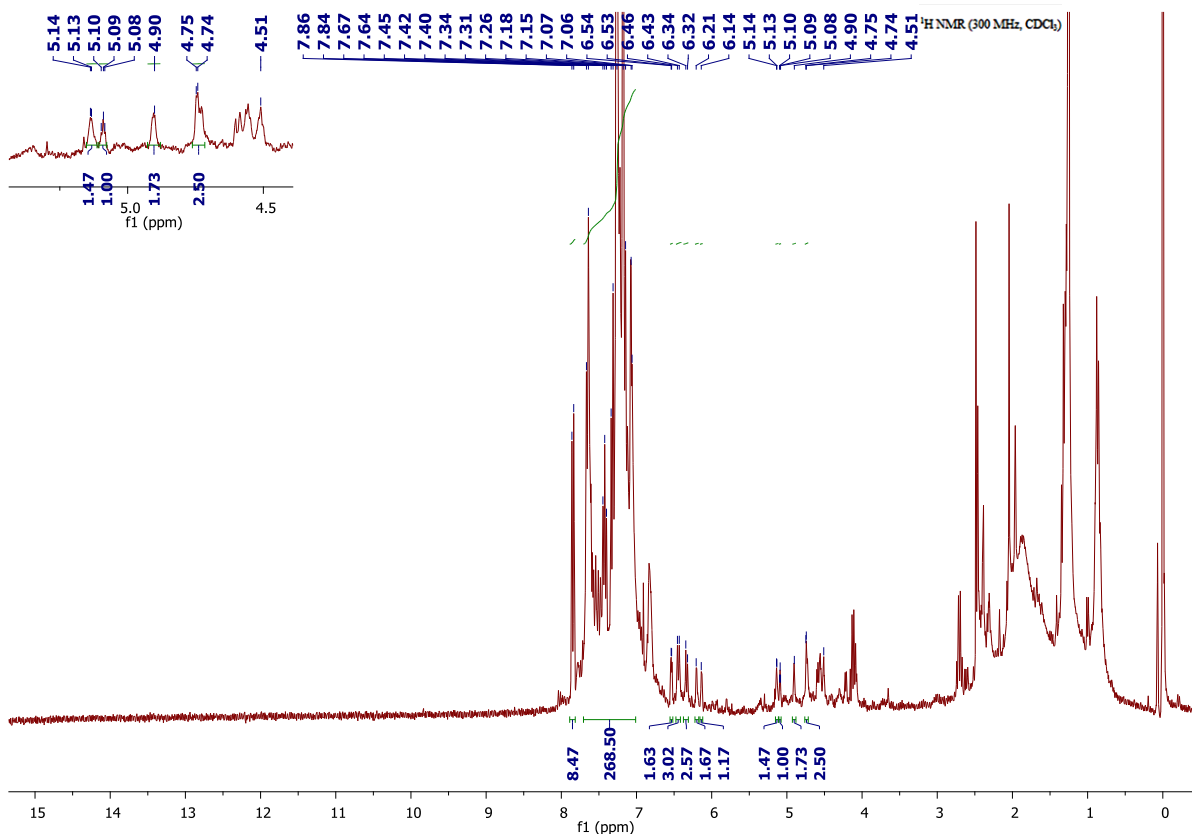


**Esquema 50.** Mecanismo proposto para obtenção do ligante **I** através do método **C**.

Devido às dificuldades em sintetizar o ligante desejado (**I**), foi feita uma nova tentativa de síntese do ligante **III** utilizando o mesmo procedimento anterior para essa reação com base na mesma referência (**Esquema 47**), porém a reação foi realizada em uma escala duas vezes maior, utilizando-se uma quantidade maior de ácido acético em relação à proporção estabelecida no artigo, o que garantiu maior solubilidade dos reagentes. Além disso, a reação foi mantida sob aquecimento e agitação por 1 hora. Ao término da reação, o solvente foi removido sob pressão reduzida. Por análise de espectro de ressonância nuclear magnética de hidrogênio, notou-se a presença de diversos picos, porém não se observou sinais do material de partida, indicando o seu consumo total.

Para confirmação da possível obtenção do produto final, realizou-se a tentativa de purificação do material por cromatografia em coluna de fase estacionária de sílica e método gradiente (9:1 hexano/acetato e em seguida, 8:2 hexano/acetato), porém foi ineficaz. O processo de separação foi lento e só pôde ser concluído no dia seguinte.

Após análises de cromatografia em camada delgada (CCD) e de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (**Figura 58**), não observou-se sinais relativos ao produto desejado e concluiu-se que houve decomposição, não sendo possível inferir se a reação foi efetiva ou não e se o ligante **III** foi formado.



**Figura 58.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a segunda tentativa de síntese do **ligante III**.

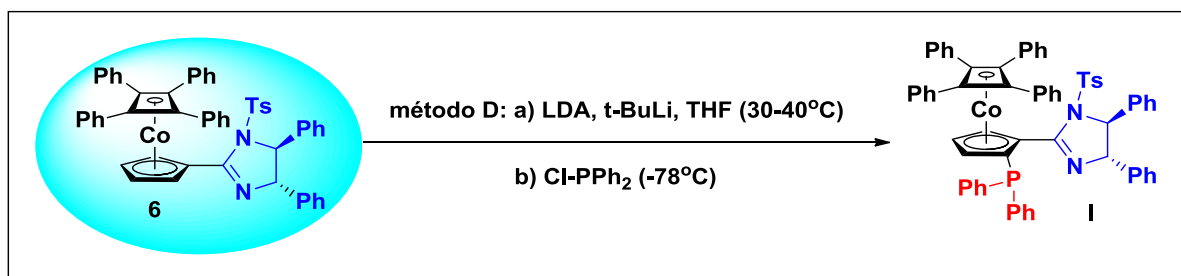
Apesar de todas as tentativas realizadas, não houve sucesso no isolamento do ligante do tipo imidazolina-difenilfosfina desejado. Verificou-se experimentalmente a grande dificuldade para a ocorrência da reação de litiação orto-dirigida, principalmente devido à estabilidade do intermediário **6** frente à ataques de bases litiadas e da acidez reduzida do hidrogênio na posição orto em relação ao anel imidazolinico tosilado. Considerando o mecanismo de Glman e Wittig, esperou-se que a aproximação e interação das bases litiadas com o grupo diretor e o hidrogênio na posição orto, simultaneamente, e as novas interações geradas pelo emprego dos aditivos tais como TMEDA e t-BuOK, neste caso, auxiliariam por influência estérica e eletrônica na abstração do hidrogênio, porém provavelmente não foram suficientes para garantir a síntese do ligante desejado.

Considera-se também, como destacado anteriormente, que os compostos do tipo cobaltoceno em comparação com os do tipo ferroceno apresentam maior resistência frente à ataques por eletrófilos, necessitando talvez da utilização de uma maior quantidade de reagentes e estudo de novas condições reacionais para a formação do produto desejado.

Com base nos resultados observados das tentativas para obtenção do ligante I, e a baixa reatividade do intermediário **6** frente às reações de litiação orto-dirigidas, visando a obtenção efetiva do ligante I, poderia ser feita inicialmente uma repetição do método **C** utilizando como solvente uma mistura de THF/pentano, tal como empregado no método de Carretero, bem como tentativas utilizando outros solventes, como Et<sub>2</sub>O, que por sua vez são de grande importância para o mecanismo.

Além disso, o método de Peters e Fischer<sup>16</sup> para litiação orto-dirigida com compostos derivados do ferroceno e da imidazolina é uma alternativa bastante interessante, no qual utiliza-se uma mistura de LDA e t-BuLi em THF para garantia de uma maior basicidade e diastereosseletividade na formação dos produtos. Com base neste mesmo método, poderiam também ser feitas diferentes tentativas variando os solventes.

Por último, seria igualmente interessante realizar uma nova tentativa (“método **D**”) com base em uma combinação do método de Richards e colaboradores (método **A**) e no método de Peters e Fischer de acordo com o **esquema 51**.

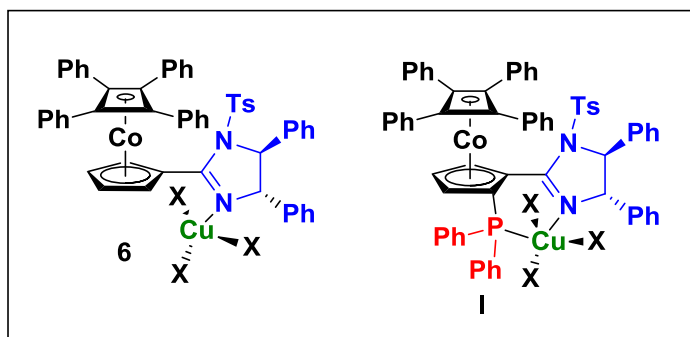


**Esquema 51.** Método D proposto para síntese do ligante I com base nos métodos de Richards e Colaboradores e Peter e Fischer.

De acordo com este novo método, o intermediário **6** em solução de THF ou éter dietílico seria inicialmente tratado com o reagente LDA e em seguida com t-BuLi sob leve aquecimento, como indicado pelo artigo de Richards e colaboradores e também empregado na litiação orto-dirigida da amina de Ugi,<sup>42</sup> como citado anteriormente, e desta forma, observar a influência do leve aquecimento sob o processo de abstração do hidrogênio orto ao ciclo imidazolínico tosilado ligado ao anel Cp, adicionando por último o reagente clorodifenilfosfina sob temperatura de -78°C ou temperatura ambiente para obtenção do produto desejado.

### 3.3. Estudos e comparações dos ligantes derivados da imidazolina e do cobaltoceno com base no artigo de Zhang e colaboradores.

Embora não obtidos e testados tal como os objetivos iniciais, com base no artigo de Zhang e os estados de transição propostos para a catálise estereosseletiva em reações entre iminoésteres  $\alpha$ -substituídos e  $\beta$ -fluorometil  $\beta,\beta$ -enonas dissustituídas, foram feitas inferências sobre o possível comportamento do ligante obtido **6** e do almejado ligante **I** de forma comparativa de acordo com suas estruturas (**Figura 59**).



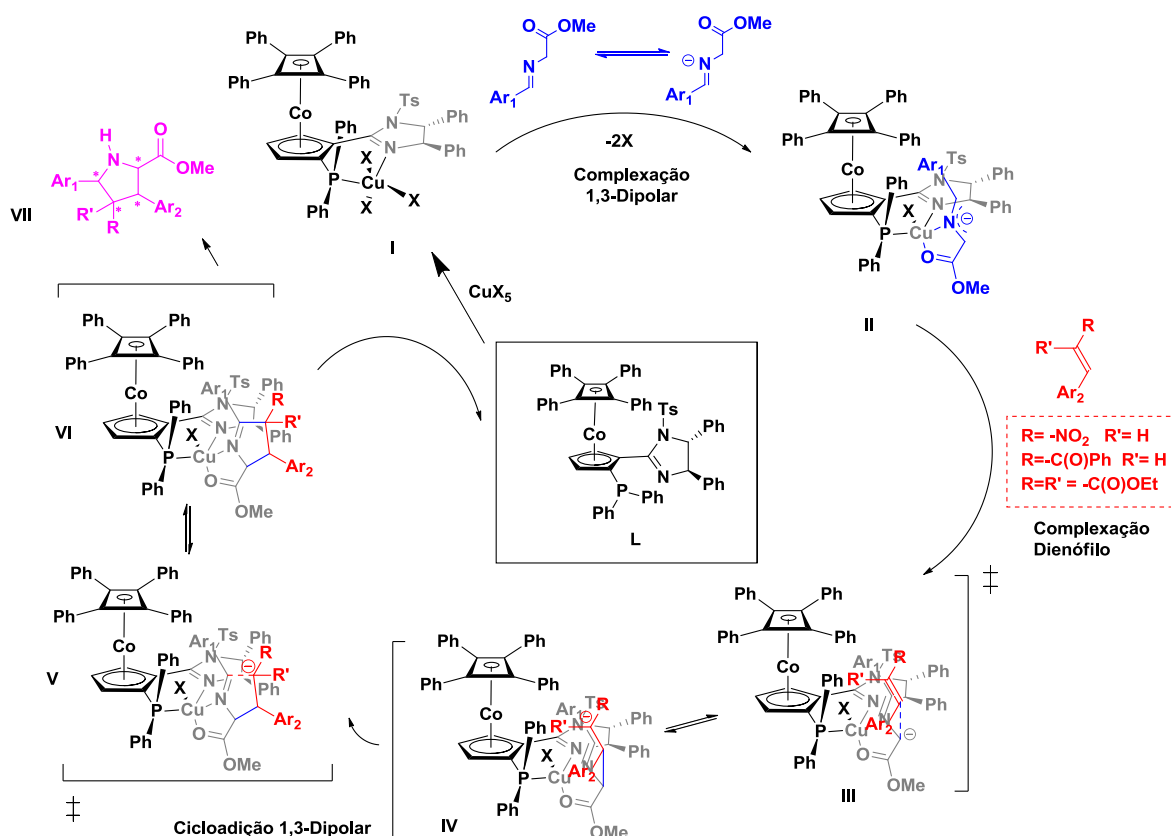
**Figura 59.** Intermediário **6** e ligante **I**

Observa-se que ambos os ligantes possuem grupos volumosos e uma significativa rigidez estrutural, o que pode ser um fator decisivo para a estereosseletividade, uma vez que estas características aliadas contribuem para formação preferencial de determinadas conformações durante a reação, o que deve ser observado através de estudos computacionais e das energias relativas aos estados de transição.

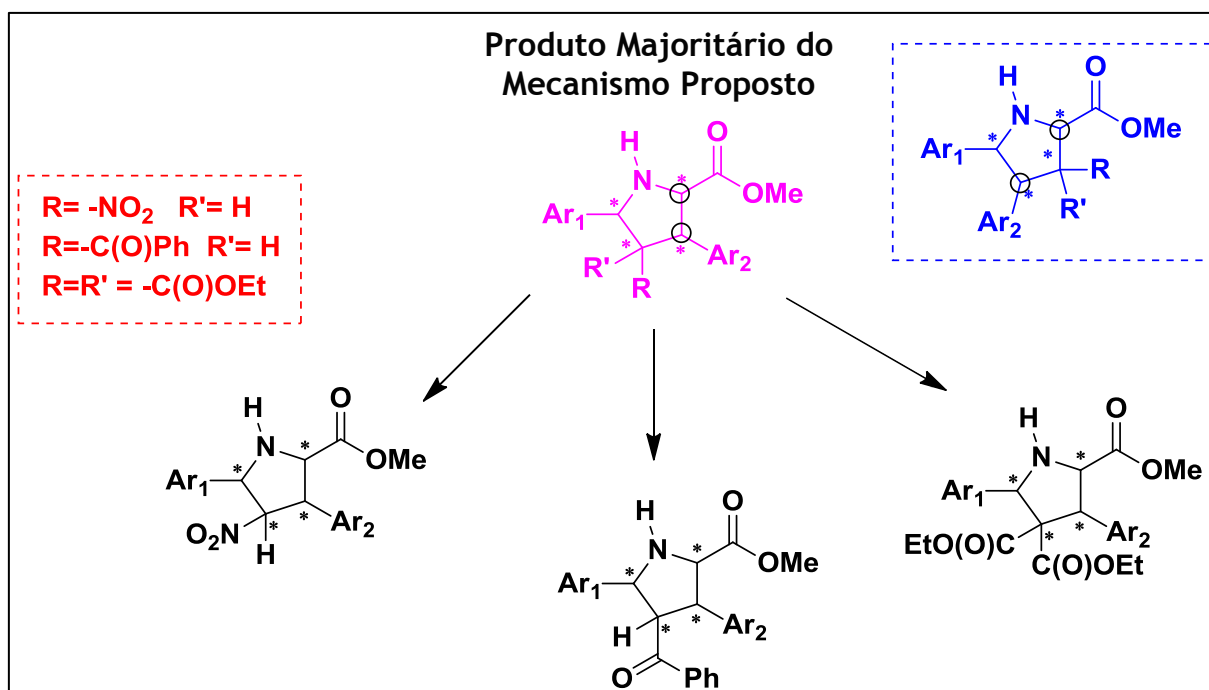
Entretanto, enquanto o ligante **I**, assemelhando-se ao ligante do tipo oxazolina-difenilfosfina ferroceno de Zhang, apresenta dois pontos de coordenação para ligação com o cobre no complexo, o que deve aumentar o fator de seleção na formação de produtos, nota-se que o intermediário **6** estruturalmente apresenta apenas um possível ponto de coordenação através do nitrogênio, aumentando as possibilidades de posições no complexo durante a formação dos produtos, e da labilidade da ligação N-Cu durante o processo catalítico tal como o ligante do tipo NMe<sub>2</sub>-PPh<sub>2</sub> de Zhang, diminuindo possivelmente desta forma o grau de seletividade da reação em relação ao processo envolvendo o ligante **I**.



O ciclo catalítico proposto para as reações entre iminoésteres e alcenos substituídos envolvendo o ligante **I**, baseando-se em sua similaridade com o ligante de Zhang é apresentado no **esquema 52**, assim como os possíveis produtos a serem formados, utilizando-se os iminoésteres destacados (**Figura 60**). Observa-se que tal como o ligante de Zhang contendo o anel oxazoliníco, o ligante **I** talvez permaneça ligado através dos dois pontos de coordenação durante todo o processo, fato que por sua vez, poderia garantir uma maior enantiosseletividade.



**Esquema 52.** Ciclo catalítico proposto com base no artigo de Zhang utilizando o **ligante I**.



**Figura 60.** Possíveis produtos do ciclo catalítico do ligante **I** a partir da utilização dos reagentes do **Esquema 9**.

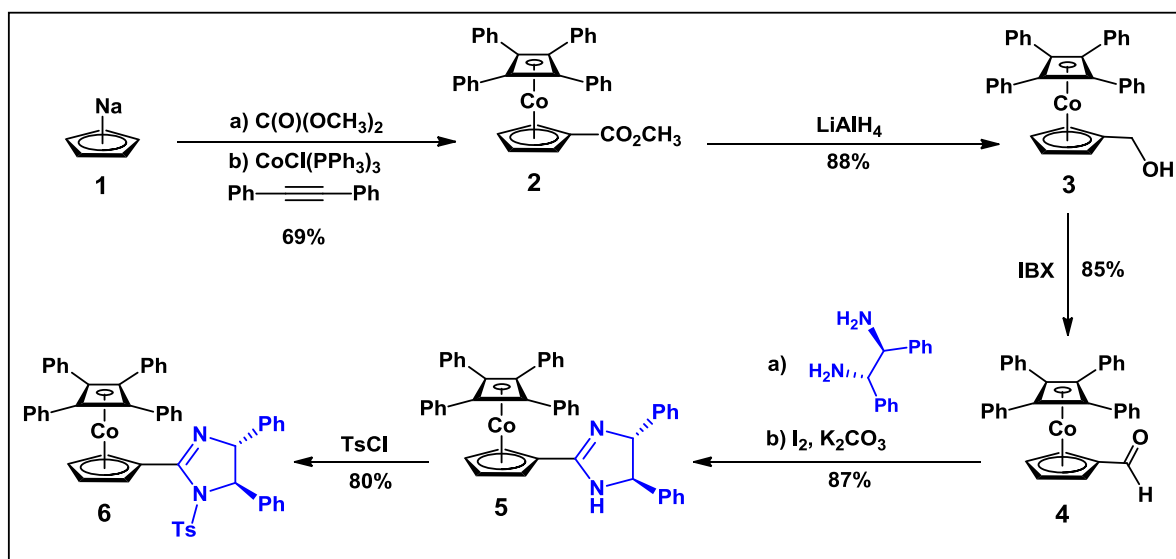
#### 4. CONCLUSÃO

Apesar de não ter sido possível alcançar o objetivo inicial do projeto com a síntese e caracterização dos ligantes **I**, **II** e **III** desejados e estudo da performance dos mesmos frente às reações de teste para síntese de pirrolidinas, os resultados obtidos ao longo de todo o período de realização da pesquisa foram de grande importância, uma vez que não só permitiram o melhor conhecimento dos compostos não tão explorados do tipo sanduíche derivados do cobaltoceno e de suas propriedades, mas também garantiram a primeira síntese, otimização e caracterização de dois compostos inéditos derivados do cobaltoceno e da imidazolina (intermediários **5** e **6**) a partir de 5 etapas de uma rota sintética desenvolvida no presente trabalho com rendimento global de 36%, comprovadas a partir de análises qualitativas e quantitativas, além da síntese por método inédito do intermediário **4** obtido em excelente rendimento (85%).

O estudo sobre o possível ciclo catalítico para o ligante inédito **I** do tipo imidazolina-difenilfosfina cobaltoceno com base no ciclo catalítico presente no artigo de Zhang e colaboradores, permitiu a melhor visualização do comportamento deste ligante a partir das inferências do possível mecanismo da reação entre nitroalcenos e iminoésteres na síntese das diferentes pirrolidinas polissubstituídas a serem obtidas, com a identificação do possível produto majoritário e minoritário.

As tentativas para síntese do ligante **I** também trouxeram informações importantes a respeito da reatividade do intermediário **6** frente às reações de litiação orto-dirigidas, permitindo a possível síntese do ligante **I** não isolado através do **método C**, com utilização do reagente t-BuLi e do aditivo t-BuOK em solução com THF.

Além disso, a segunda tentativa para síntese do ligante **III** pode ter sido efetiva para a obtenção do produto desejado, ainda que não confirmada, servindo como uma boa indicação para futuros passos.



**Esquema 53.** Rota sintética final com as reações realizadas durante o projeto e melhores rendimentos obtidos.

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

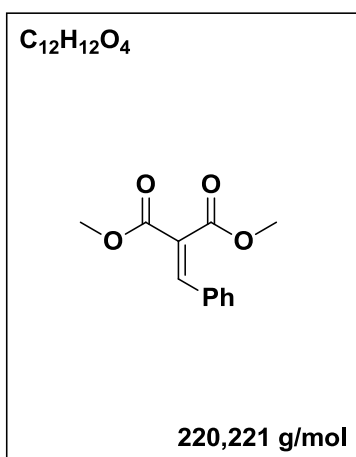
### 5.1. Métodos

Os reagentes e solventes, de acordo com a necessidade, foram purificados e secos por métodos usuais<sup>69</sup>. As purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica gel F60 230-400 mesh (Silicycle) como fase estacionária. A balança analítica eletrônica marca Shimadzu, modelo AY220 foi utilizada para pesagem. Os solventes orgânicos foram evaporados em evaporador rotativo marca Büchi, modelo R-114, B-481, à pressão reduzida. Os pontos de fusão foram obtidos com o aparelho da marca Büchi, modelo M-569. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em um espectrômetro marca Bruker, modelo Ultrashield 300, com console Advance III 300, conectado a computador ( $^1\text{H}$  em 300 MHz e  $^{13}\text{C}$  em 75 MHz), pertencentes ao NIPE-UNIFESP – *Campus* Diadema.  $\text{CDCl}_3$ , DMSO- $d_6$  ou  $\text{D}_2\text{O}$  foram utilizados como solventes, sendo os deslocamentos químicos dados em ppm, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Os espectros de massas foram obtidos por injeção em cromatógrafo a gás marca Shimadzu, modelo GC-2010, acoplado a espectrômetro de massas marca Shimadzu, modelo GCMS-QP2010 *plus*, pertencente ao NIPE-UNIFESP – *Campus* Diadema. Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos em um equipamento marca Bruker, modelo micrOTOF-QII, acoplado a computador, pertencente à Central Analítica da UNIFESP – *Campus* Diadema. Os espectros de infravermelho (IV) foram realizados em espectrômetro da marca Shimadzu, modelo Prestige-21, pertencente à Central Analítica da  $\text{cm}^{-1}$  em pastilhas de KBr ou por Refletância Total Atenuada (RTA). O programa ChemBioDrawUltra<sup>®</sup> versão 11.0 foi utilizado para desenhar as estruturas e obter a massa exata das moléculas.

## 5.2 . Procedimentos

### 5.2.1. Benzilidenomalonato de dimetila<sup>44</sup>

Adicionou-se a um frasco de reação 7 mL de DMSO, 3,3 mL (1 eq., 30 mmol) de benzaldeído e 345 mg (0,1 eq., 3 mmol) de L-prolina. A mistura em seguida foi agitada por 5 minutos com posterior adição de 7 mL (2 eq., 60 mmol) malonato de dimetila, deixando a mistura sob agitação por mais 24 horas. Após a reação, a solução foi diluída com 30 mL de acetato de etila e lavada com água (2 x 30 mL). A solução orgânica foi seca com sulfato de sódio e filtrada. A remoção de solvente foi realizada sob pressão reduzida, obtendo-se um líquido amarelo.

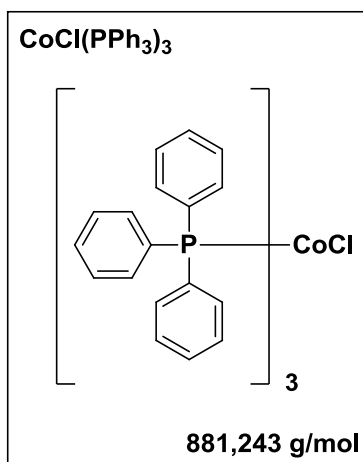


**2-Benzilidenomalonato de dimetila (CAS: 6626-84-2)** Sólido amarelo; Quantidade média: 1,17g; Conversão Média: 59%; Rendimento médio: 18%; RMN  $^1H$  (300MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 3,83 (s, 6H,  $CH_3$ ), 7,36-7,44 (m, 5H, Ph), 7,77 (s, 1H, CH). GC (tr = 9,021 min).

### 5.2.2. Clorotris(trifenilfosfina)cobalto<sup>48</sup>

Em um balão de duas vias de 250 mL previamente seco por método de flambagem, adicionou-se 2,4 g (1 eq., 10 mmol) de cloreto de cobalto (II) hexahidratado e 8 g (12 eq., 120 mmol) de trifenilfosfina em 150 mL de etanol. O sistema foi fechado com septo e mantido em um sistema de ultrassom por 30 min e a solução foi borbulhada com nitrogênio, realizando-se um fluxo com o gás no sistema. Após estes procedimentos prévios, a mistura foi aquecida entre 60°C e 70°C e permaneceu sob agitação vigorosa por 30 min. Por último, após o aquecimento, reduziu-se a temperatura do banho a 30°C e adicionou-se 320 mg (0,85 eq., 8,5 mmol) de borohidreto de sódio em pequenas porções, com um intervalo de aproximadamente 2 min entre uma adição e outra, observando a mudança de cor da solução de azul para verde escura e finalmente marrom escura. Após as adições, o sistema foi mantido em agitação por mais uma hora até o final da reação de redução.

Ao final da reação, o sólido marrom foi lavado com etanol até o desaparecimento da coloração azulada do filtrado, sendo lavado em seguida com água até o desaparecimento da coloração esbranquiçada do filtrado, com etanol novamente e por último, hexano. Após a secagem em dessecador, obteve-se um sólido marrom, que foi armazenado em freezer a -80°C até seu uso.



**clorotris(trifenilfosfina)cobalto (CAS: 26305-75-9):**  
Rendimento Médio: 57%; sólido marrom; p.f. 178°C-  
180°C (lit.<sup>1</sup> p.f. – N<sub>2</sub> tubo selado – 177°C) ;

#### 5.2.4. Ciclopentadieneto de sódio

As dez tentativas para a síntese do ciclopentadieneto de sódio foram realizadas com base em 4 diferentes métodos, como expressos nos tópicos a seguir. A síntese efetiva do produto só foi possível através do método 5.2.4.3 (*Procedimento 3*), no qual o produto foi isolado para utilização na síntese do **intermediário 2** numa concentração de 2,09 mol/L.

##### 5.2.4.1. *Procedimento 1*<sup>51</sup>

Adicionou-se a um balão de 100 mL sob atmosfera inerte de nitrogênio, 970 mg (0,9 eq., 42 mmol) de sódio metálico e 20 mL de THF anidro. Em seguida, adicionou-se por gotejamento direto no sistema, 3,80 mL (1 eq., 46,2 mmol) de ciclopentadieno, mantendo o sistema sob agitação em temperatura inferior à 35-40°C.

##### *Observações:*

O procedimento com o reagente hidreto de sódio foi feito de maneira análoga, porém utilizou-se 1,2 eq. de ciclopentadieno em relação à quantidade de hidreto de sódio.

##### 5.2.4.2. *Procedimento 2*<sup>54</sup>

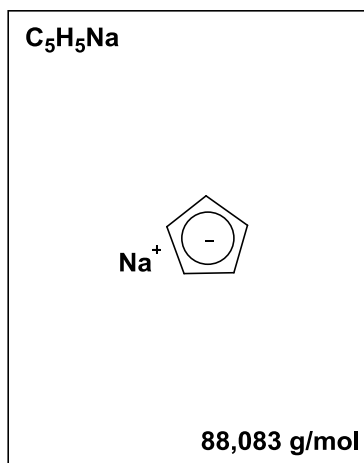
Em um balão de 100 mL, adicionou-se 1,99 g (0,14 eq., 86,6 mmol) de sódio metálico em pedaços e 80,5 mL (1 eq., 600 mmol) de diciticlopentadieno sob temperatura ambiente. O sistema foi submetido à agitação e aquecimento à 160°C por 6 horas, então por mais 30 min para garantir o final da produção de H<sub>2</sub>. Em seguida, a solução final foi filtrada e lavada com hexano (3 x 50mL).

##### 5.2.4.3. *Procedimento 3*<sup>55</sup>

Em um balão de duas vias de 100 mL, adicionou-se 30 mL de THF e 2,44 g (1,3 eq., 106 mmol) de sódio metálico em pedaços pequenos, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi colocada sob agitação magnética sob banho de -78°C de gelo seco e etanol e com o auxílio de um funil de adição, adicionou-se 6,90 mL (1 eq., 83,3 mmol) de ciclopentadieno em 10 mL de THF



ao sistema. O sistema foi deixado em agitação por 2 horas e então até atingir temperatura ambiente por mais 12 horas.



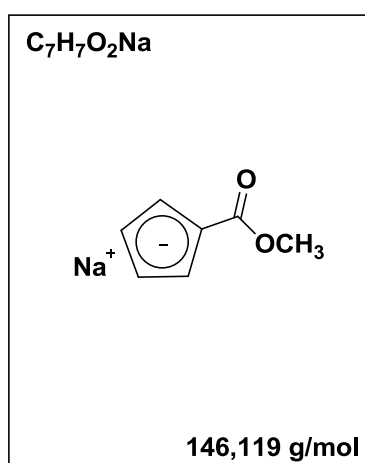
**Ciclopentadieneto de Sódio (CAS: 4984-82-1);**

solução rosa escura; 2,09 mol/L

### 5.2.5. Carbometóxiciclopentadieneto de sódio<sup>53</sup>

Para esta síntese, inicialmente foram feitos os mesmos procedimentos da síntese do ciclopentadieneto de sódio tal como reportados no tópico 5.2.4.1, utilizando quantidades e proporções diferentes dos reagentes: 110 mg (0,4 eq., 5,1 mmol) de sódio metálico, 1,04 mL (1 eq., 12,7 mmol) de ciclopentadieno e 5 mL de THF.

Após a obtenção da solução rosa e agitação magnética por 4 horas, adicionou-se lentamente 1,34 mL (1,3 eq., 15,9 mmol) de carbonato de dimetila e então o sistema foi submetido por agitação magnética por mais 10 min em temperatura ambiente e refluxo por 4h. O produto resultante foi isolado sob pressão reduzida e lavado com éter dietílico até o sumiço de cor do filtrado e então armazenado sob baixa temperatura.

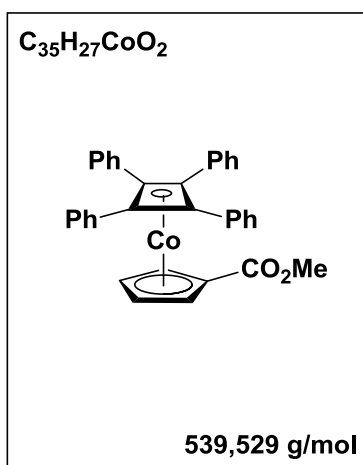


**Carbometóxiciclopentadieneto de sódio (CAS: 771584-62-4)**

### 5.2.6. Intermediário 2<sup>47</sup>

Para a síntese do composto, todo o sistema foi flambado previamente para remoção de toda a umidade, em seguida adicionou-se ao balão do sistema contendo solução de ciclopentadieneto de sódio 2,09 mol/L em THF sob atmosfera de argônio, 4 mL de THF e 1,8 mL (3,5 eq., 22,4 mmol) de carbonato de dimetila. O sistema foi submetido a aquecimento (66°C) e refluxo por 4 horas. Após o refluxo, adicionou-se 32 mL de tolueno, 5,74 g (1 eq., 6,5 mmol) de clorotris(trifenilfosfina)cobalto e 2,66 g (2,3 eq., 14,9 mmol) de difenil acetileno e realizou-se aquecimento e refluxo (110°C) por 5 horas.

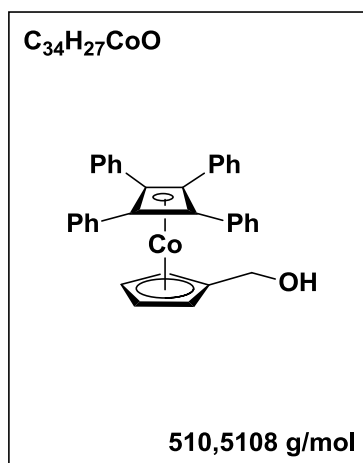
Ao final da reação, o solvente foi eliminado a pressão reduzida e em seguida, o sólido foi lavado com hexano. O sólido amarelado foi dissolvido com diclorometano e o que não dissolveu, um sólido preto, foi descartado. A solução restante (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) teve seu solvente removido a pressão reduzida, obtendo-se o produto como um sólido amarelo.



**Intermediário 2 (CAS: 182627-81-2);**  
Rendimento: 69%; sólido amarelo; R<sub>f</sub> (9:1 hexano/acetato de etila): 0,37; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 3,22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,77 (s, 2H, Cp), 5,19 (s, 2H, Cp), 7,19-7,32 (m, 14H, Ph), 7,42-7,44 (m, 8H, Ph); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 51,18 (CH<sub>3</sub>), 76,34 (4C, C<sub>4</sub>Ph<sub>4</sub>), 84,50 (Cp), 86,36 (Cp), 86,62 (ipso-Cp), 126,67 (p-PhC), 128,04 (m-PhC), 128,82 (o-PhC), 135,05 (ipso-PhC), 166,37 (-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

### 5.2.7. Intermediário 3<sup>58</sup>

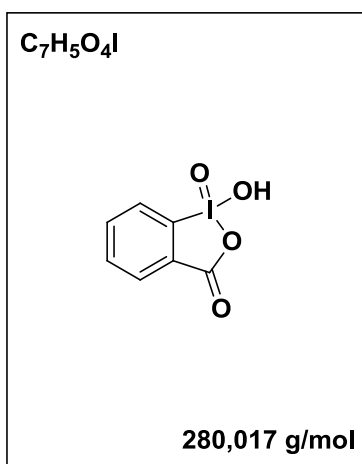
Adicionou-se a um balão de 250 mL, 240 mg (13 eq., 6,32 mmol) de hidreto de alumínio e lítio e 25 mL de THF. Após aproximadamente 5 minutos, adicionou-se 253 mg (1 eq., 0,47 mmol) do **intermediário 2** e a mistura permaneceu sob agitação por 22 horas. Após este período adicionou-se água para eliminar o restante de hidreto e a solução foi extraída com acetato de etila (3 x 50 mL) e em seguida, foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e teve seu solvente removido sob pressão reduzida, fornecendo um sólido amarelo escuro.



**Intermediário 3 (CAS: 12427-79-1);** Rendimento: 88%; sólido amarelo; Rf (9:1 hexano/acetato de etila): 0,09; RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 4,07 (s, 2H,  $CH_2$ ), 4,59-4,60 (m, 2H, Cp), 4,70 (s, 2H, Cp), 7,18-7,32 (m, 14H, Ph), 7,45-7,48 (m, 8H, Ph); RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 59,38 ( $CH_2$ ), 74,93 (4C, Cb), 81,58 (Cp), 83,77 (Cp) 98,65 (ipso-Cp), 126,52 (p-Ph), 128,20 (m-Ph), 128,72 (o-Ph), 136,16 (ipso-Ph).

### 5.2.8. IBX<sup>61</sup>

Adicionou-se a um balão de 500 mL de duas entradas, 40 g (1 eq., 65 mmol) de OXONE e 250 mL de água. A essa mistura, adicionou-se 12 g (0,77 eq., 50 mmol) de ácido 2-iodobenzóico em porções até a observação da formação de uma pasta esbranquiçada. O sistema foi submetido a agitação, aquecimento e refluxo à 75°C por 6 horas. Após o aquecimento, a mistura foi esfriada até 0°C e filtrada com funil de placa sinterizada, sendo lavada com água (100 mL) e acetona (100 mL). O sólido branco resultante foi mantido em dessecador por 4 dias.



**IBX (CAS: 61717-82-6);** sólido amarelo;  
Rendimento: 61%;

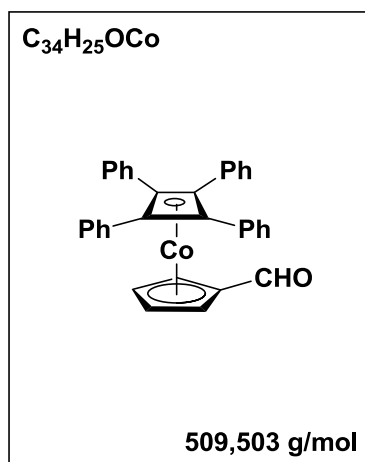
### 5.2.9. Intermediário 4<sup>60</sup>

#### 5.2.9.1. Procedimento 1

Adicionou-se a um balão, 100 mg (1 eq., 0,20 mmol) de **3**, 3,9 mL de acetato de etila e 219 mg (4 eq., 0,78 mmol) de IBX. O sistema foi mantido sob agitação e refluxo por aproximadamente 3h. Após a verificação do possível término da reação, através de análise por cromatografia em camada delgada (CCD) de sílica, a finalização foi feita através da filtração do material com acetato de etila com algodão e sílica e o solvente orgânico da solução orgânica final foi removido sob pressão reduzida.

#### 5.2.9.2. Procedimento 2

Adicionou-se a um balão de 50 mL, 1,38 g (1 eq., 2,70 mmol) do **intermediário 3**, 55,2 mL de DMSO e 3,03 g (4 eq., 10,8 mmol) de IBX. O sistema foi fechado e mantido sob agitação à temperatura ambiente por aproximadamente 3 horas e meia. Em seguida, após o consumo do álcool, verificado por cromatografia em camada delgada (CCD) de sílica (9:1 hexano/acetato de etila), adicionou-se 100 mL de água destilada e observou-se a precipitação de um sólido amarelo. O sólido foi filtrado a vácuo e lavado com água para eliminar o DMSO. Na sequência, o sólido foi dissolvido com diclorometano, e a solução orgânica resultante foi seca com MgSO<sub>4</sub>. Por último, realizou-se filtração simples e remoção do solvente sob pressão reduzida, com obtenção de um sólido amarelo alaranjado.



**Intermediário 4 (CAS: 12427-78-0)**; Rendimento: 85%; sólido amarelo alaranjado; R<sub>f</sub> (9:1 hexano/acetato de etila): 0,65; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 4,88-4,89 (m, 2H, Cp), 5,22-5,23 (m, 2H, Cp), 7,20-7,31 (m, 12H, Ph), 7,42-7,45 (m, 8H, Ph), 9,31 (s, 1H, CHO); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 77,21 (4C, Cb), 83,16 (Cp), 88,77 (Cp), 92,60 (ipso-Cp), 127,08 (p-Ph), 128,21 (m-Ph), 128,83 (o-PhC), 134,88 (ipso-Ph) e 191,02 (CHO).

#### 5.2.10. Intermediário 5

As tentativas de síntese deste ligante inédito foram divididas em três partes descritas pelos tópicos a seguir, sendo as duas primeiras baseadas no mesmo método.

##### 5.2.9.1. Procedimento 1<sup>63</sup>

A um balão de 100 mL em banho de gelo e água (sob temperatura aproximada de 0°C), adicionou-se 450 mg (1 eq., 0,88 mmol) do **4** em 6,75 mL de diclorometano e por último, 195 mg (1,05 eq., 0,92 mmol) da (1S,2S)-(-)-1,2-Difenil-1,2-etilenodiamina em 2 mL de diclorometano. A solução foi mantida em agitação por 20 minutos. Em seguida, adicionou-se 160 mg (1,05 eq., 0,92 mmol) de NBS e o sistema foi deixado à temperatura ambiente ainda sob agitação até o dia seguinte. Após o término da reação, adicionou-se solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> para basificação do meio e foi feita uma extração com diclorometano (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Foi observada a formação compostos aromáticos e restos de aldeído por RMN <sup>1</sup>H.

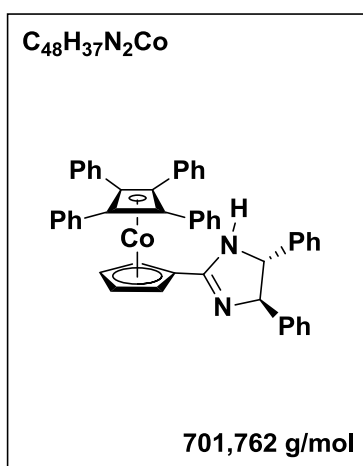
##### 5.2.9.2. Procedimento 2<sup>63</sup>

Este procedimento foi realizado de maneira semelhante ao anterior (5.2.9.1.), mantendo as mesmas proporções, porém a reação foi feita sobre temperatura ambiente, adicionando ao começo da reação, antes da adição do (1S,2S)-(-)-1,2-difenil-1,2-etilenodiamina, 0,5 eq de sulfato de sódio, mantendo o sistema sob agitação por aproximadamente 2 horas após a adição da diamina. Posteriormente à primeira parte da reação, considerando após análise a presença de aldeído, adicionou-se 3 gotas de ácido acético para controle do pH (~4), e em seguida, reduzindo-se a temperatura à 0°C, adicionou-se o reagente NBS ao sistema que foi novamente submetido a agitação, desta vez até o dia seguinte.

##### 5.2.9.3. Procedimento 3<sup>64</sup>

Adicionou-se a um balão, sob atmosfera inerte de nitrogênio, uma solução de 313,9 mg (1 eq., 0,62 mmol) do **intermediário 4** em 6,2 mL de *t*-BuOH e

144,2 mg (1,1 eq., 0,68 mmol) da (1S,2S)-(-)-1,2-difenil-1,2-etilenodiamina, mantendo o sistema sob agitação por 1h. Em seguida, adicionou-se 195,8 mg (1,2 eq., 0,77 mmol) de iodo e 255,9 mg (3 eq., 1,85 mmol) de carbonato de potássio mantendo o sistema sob agitação e aquecimento a 70°C por 4h. Após o término da reação, a solução foi lavada com 200 mL de uma solução saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> e realizou-se extração com diclorometano (3 x 50 mL). A solução orgânica resultante foi lavada com 150 mL de uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>, e por último, com 170 mL de solução saturada de cloreto de sódio. As fases orgânicas foram combinadas e a solução final foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida.

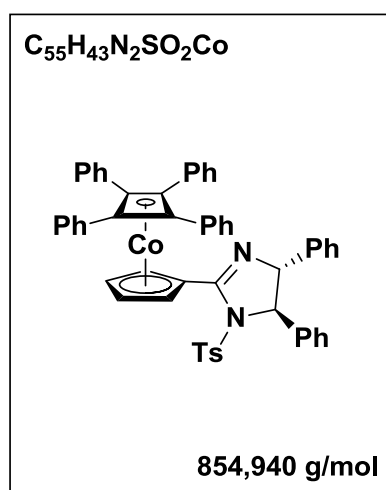


**Intermediário 5**; Conversão: 99,7%; Rendimento: 87%; Sólido amarelo; R<sub>f</sub> (9:1 hexano/acetato de etila): 0; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 4,30 (s, 2H, anel imidazólico), 4,60 (s, 1H, Cp), δ4,90 (s, 2H, Cp), 5,09 (s, 1H, Cp), 5,35 (s, 1H, Cp), 7,07-7,53 (m, 30H, Ph); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 75,3 ppm (Cb), 79,79 (Cp), 82,73 (Cp), 84,11 (Cp), 86,86 (imid. C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>Ph<sub>2</sub>), 125,8 (imidaz. o-Ph), 126,25 (imidaz. m-Ph), 126,29 (imidaz. p-Ph), 127,26 (Cb m-Ph), 127,30 (Cb p-Ph), 127,82 (Cb o-Ph), 134,48 (Cb ipso-Ph), 141,24 (imidaz. ipso-Ph), 160,04 (imidaz. ipso-Ph). EMAR (ESI) m/z calculada para C<sub>48</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>Co : 701,2362 [M+H]<sup>+</sup>; obtida 701,2377.



### 5.2.11. Intermediário 6<sup>65</sup>

Adicionou-se a um frasco de reação 117 mg (1 eq., 0,17 mmol) do **intermediário 5**, 2,6 mg (0,12 eq., 0,02 mmol) de DMAP, 0,03 mL (1,23 eq., 0,21 mmol) de trietilamina e 1 mL de diclorometano mantendo o sistema sob agitação e temperatura ambiente por 30 min. Em seguida, a solução foi resfriada à 0°C, e adicionou-se uma solução de 38 mg (1,18 eq., 0,20 mmol) de cloreto de toсила em 0,20 mL de diclorometano por gotejamento e mantendo o sistema sob agitação por 24h. Após o término da reação, a solução foi extraída com 20 mL (2 x 10 mL) de diclorometano e lavada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>, separando-se a fase orgânica que foi em seguida seca com Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida, resultando em um sólido amarelo escuro.



**Intermediário 6**; Rendimento: 80%; Sólido amarelo; R<sub>f</sub> (9:1 hexano/acetato de etila): 0,23;  $[\alpha]_D^{22,5^\circ\text{C}} = +46,447$  ( $c = 0,0292$  mol/L, clorofórmio); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 4,22-4,24 (d, 1H, Cp), 4,77 (s, 2H, Cp), 4,83-4,85 (d, 1H, imidaz.-Ts), 5,17 (s, 1H, Cp), 5,18 (s, 1H, Cp), 6,60-6,62 (d, 2H, Ph), 7,01-7,10 (m, 14H, Ph), 7,15-7,24 (m, 8, Ph), 7,30-7,32 (5H), 7,45-7,47 (m, 8H, Ph); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 72,2941 (imidaz. C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>Ph<sub>2</sub>), 76,0413 (imidaz. C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>Ph<sub>2</sub>), 84,7392 (Cp), 85,4242 (Cp). IV (cm<sup>-1</sup>): 1000-1200 (S(=O)<sub>2</sub>), 1300-1400 (C-N), 1600-1700 (C=C), 3000-3100 (C-H, anel aromático). EMAR (ESI) m/z calculada para C<sub>55</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Co: 855,2450 [M+H]<sup>+</sup>; obtida 855,2421.

### 5.2.12. Ligante I

Foram feitas três tentativas para síntese do ligante **I** (métodos **A**, **B** e **C**) como descritos nos tópicos abaixo:

#### 5.2.12.1. Método A<sup>41</sup>

Adicionou-se a um balão com abertura do tipo Schlenk e barra magnética previamente flambados e sob atmosfera inerte, 107,5 mg (1 eq., 0,13 mmol) do **intermediário 6**, 5 mL de Et<sub>2</sub>O anidro e uma solução de 24,8 µL (0,76 eq., 0,17 mmol) de TMEDA em 5 mL de Et<sub>2</sub>O anidro. A solução foi mantida sob agitação à -78°C à qual adicionou-se 0,12 mL (0,76 eq., 0,17 mmol) de n-BuLi. Após aproximadamente 2h de reação, a solução foi mantida sob temperatura ambiente e adicionou-se 30,67 µL (0,76 eq., 0,17 mmol) de Ph<sub>2</sub>PCI, deixando a mistura sobre agitação por aproximadamente 1h. A solução resultante foi diluída com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) e extraída com éter dietílico (2 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas com MgSO<sub>4</sub>, filtradas e com posterior remoção do solvente sob pressão reduzida, resultando em um sólido de coloração amarela escura.

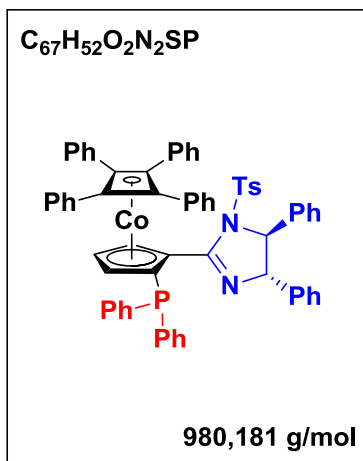
#### 5.2.12.2. Método B<sup>8</sup>

Adicionou-se a um balão previamente flambado, fechado e sob atmosfera inerte de argônio, 7 mL de THF e uma solução de 180 mg (1 eq., 0,21 mmol) do **intermediário 6** em 5 mL de THF. O sistema foi submetido à agitação sob a temperatura de -78°C. Em seguida, adicionou-se 0,78 mL (1,29 eq., 0,27 mmol) de t-BuLi (1,7 mol/L) à solução por gotejamento e o sistema foi deixado sob temperatura ambiente sendo aquecido logo em seguida entre 30 e 40°C e mantido sob agitação por 2h. Após as 2h, o sistema foi novamente resfriado a -78°C e adicionou-se 0,23 mL (4,67 eq., 1,26 mmol) da clorodifenilfosfina, observou-se a mudança de cor da solução de alaranjada para vermelha escura e o sistema foi deixado sob agitação à temperatura ambiente por 1h. Após o término da reação, a solução final foi diluída com 20 mL de uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e extraída com diclorometano (3 x 30 mL). Em seguida a fase orgânica foi lavada com água destilada, realizando uma nova extração com diclorometano (3 x 20 mL) e as fases orgânicas foram combinadas e secas com

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, filtradas, e o solvente foi removido sob pressão reduzida resultando em um sólido amarelado.

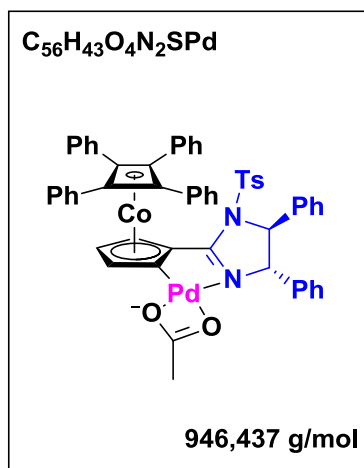
#### 5.2.12.3. Método C<sup>43</sup>

Adicionou-se a um balão previamente flambado, 22 mg (1,3 eq., 0,2 mmol) de *t*-BuOK e 4 mL de THF anidro. O sistema foi fechado e mantido sob atmosfera de argônio e a este adicionou-se uma solução de 131 mg (1 eq., 0,15 mmol) do **6** em 4 mL de THF anidro. Em seguida, a temperatura do sistema foi reduzida à 0°C e adicionou-se por gotejamento 0,12 mL (1,3 eq., 0,2 mmol) de *t*-BuLi (1,7 mol/L) mantendo o sistema sobre agitação por 2 h. Em seguida, a temperatura foi reduzida à -78°C e adicionou-se 37,4 µL (1,3 eq., 0,2 mmol) de cloreto de difenilfosfina, deixando o sistema adquirir temperatura ambiente sob agitação de um dia para o outro. A solução resultante foi diluída com solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl, a fase orgânica foi separada, e a fase aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. As fases orgânicas foram combinadas e secas com MgSO<sub>4</sub>, filtradas e o solvente foi removido sob pressão reduzida, resultando em um sólido de coloração alaranjada.



### 5.2.13. Ligante III<sup>67</sup>

Adicionou-se a um balão, 50 mg (1 eq., 0,06 mmol) do **intermediário 6**, 2 mL de AcOH e 13 mg (1 eq., 0,06 mmol) de Pd(OAc)<sub>2</sub>. O sistema foi mantido sob aquecimento a 95°C e agitação por 1 h. Após o término da reação, o solvente foi removido sob pressão reduzida, resultando em um sólido cor mostarda escura/marrom.



## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- <sup>1</sup> ROTHENBERG, G. *Catalysis Concepts and Green Applications*. Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, 294 p.
- <sup>2</sup> QI-LIN, Z. *Privileged Quiral Ligands and Catalysts*. Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, 484 p.
- <sup>3</sup> HAWKINS, J.M; WATSON, T.J.N. *Asymmetric Catalysis in the Pharmaceutical Industry*. *Angew. Chem. Int. Ed.*, v. 43, n. 25, p. 3224-3228, **2004**.
- <sup>4</sup> ALFONSO, I.; GARCÍA-URDIALES, E.; GOTOR, V. *Asymmetric Organic Synthesis with Enzymes*. Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, 340 p.
- <sup>5</sup> JACOBSEN, E. N.; Yoon, T.P. *Privileged Chiral Catalysts*. *Science*, v. 299, n. 5613, p. 1691-1693, **2003**.
- <sup>6</sup> THAYER, J.S. *Organometallic Compounds and Living Organisms*. Academic Press, New York, **1984**, 286 p.
- <sup>7</sup> ZHOU, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.*, v. 54, p. 2-4, **2015**
- <sup>8</sup> RICHARDS, C.J.; COLES, S.J.; HORTON, P.N.; ARTHURS, R.A. *Stereoselective and Stereospecific Reactions of Cobalt Sandwich Complexes: Synthesis of a New Class of Single Enantiomer Bulky Planar Chiral P-N and P-P Ligands*. *Chem. Eur. J.*, v. 24, n. 17, p. 4310-4319, **2018**.
- <sup>9</sup> HAIDUC, I.; EDELMANN, T. F. *Supramolecular Organometallic Chemistry*. Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, 487 p.
- <sup>10</sup> LE BOZEC, H.; GUERCHAS, V. *Molecular Organometallic Materials for Optics*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2010**, 230 p.
- <sup>11</sup> (a) GHOSH, A. K.; MATHIVANNAN, P.; CAPIELLO, J. C<sub>2</sub>-Symmetric chiral bis(oxazoline) metal complexes in catalytic asymmetric synthesis. *Tetrahedron: Asymmetry*, v. 9, n. 1, p. 1-45, **1998**. (b) HELMCHEN, G.; PFALTZ, A. Phosphinooxazolines – A New Class of Versatile, Modular P,N-Ligands for Asymmetric Catalysis. *Am. Chem. Soc.*, **2000**, v. 33, n. 6, 336-345. (c) SUTCHIFFE, O. B.; BRYCE, M. R. Planar chiral 2-ferrocenyloxazolines and 1,1-bis(oxazoliny)ferrocenes-syntheses and applications in asymmetric catalysis. *Tetrahedron: Asymmetry*, v. 14, n. 16, p. 2297-2325, **2003**.
- <sup>12</sup> (a) MCMANUS, H. A.; GUIRY, P. J. Recent Developments in the Application of Oxazoline-Containing Ligands in Asymmetric Catalysis. *Chem. Rev.*, v. 104, n. 9, p. 4151-4202, **2004**. (b) DESIMONI, G.; FAITA, G.; JORGENSEN, K. A. *Chem. Rev.*, v. 111, n. 11, PR284-437, **2011**.
- <sup>13</sup> FRUMP, J. A. Oxazolines. Their preparation, reactions, and applications. *Chem. Rev.*, v. 71, n. 5, p. 483-505, **1971**.
- <sup>14</sup> BOTTEGHI, C.; SCHIONATO, A.; CHELUCCI, G.; BRUNNER, H.; KÜRZINGER, A.; OBERMANN, U. Asymmetrische katalysen: XLVI. Enantioselektive Hydrosilylierung von

Ketonen mit [Rh(COD)Cl]<sub>2</sub> und optisch aktiven Stickstoff-Liganden. *J. Organomet. Chem.*, v. 370, n. 1-3, p. 17-31, **1989**.

<sup>15</sup> (a) ARAI, T.; TOKUMITSU, C.; MIYAZAKI, T.; KUWANO, S.; AWATA, A. Catalytic asymmetric [3+2]-cycloaddition for stereodivergent synthesis of chiral indolyl-pyrrolidines. *Org. Biomol. Chem.*, v. 14, n. 5, p. 1831-1839, **2016**. (b) SATO, T.; ARAI, T. Chiral Bis(oxazolidine)pyridine-Copper-Catalyzed Enantioselective Friedel-Crafts Alkylation of Indoles with Nitroalkenes. *Synlett*, v. 25, n. 3, p. 349-354, **2014**. (c) LIU, H.; DU, D. Recent Advances in the Synthesis of 2-Imidazolines and Their Applications in Homogeneous Catalysis. *Adv. Synth. Catal.*, v. 351, n. 4, p. 489-519, **2009**. (d) LIU, H.; DU, D. Development of Diphenylamine-Linked Bis(imidazoline) Ligands and Their Application in Asymmetric Friedel-Crafts Alkylation of Indole Derivatives with Nitroalkenes. *Adv. Synth. Catal.*, v. 352, n. 7, p. 1113-1118, **2010**. (e) CAO, B.; MEI, L.; LI, X.; SHI, M. Palladium-catalyzed asymmetric [3+2] cycloaddition to construct 1,3-indandione and oxindole-fused spiropyrrolidine scaffolds. *RSC Adv.*, v. 5, n. 112, p. 92545-92548, **2015**.

<sup>16</sup> PETERS, R.; FISCHER, D. F. Preparation and Diastereoselective *Ortho*-Metalation of Chiral Ferrocenyl Imidazolines: Remarkable Influence of LDA as Metalation Additive. *Org. Lett.*, v. 7, n. 19, p. 4137-4140, **2005**.

<sup>17</sup> MORIMOTO, T.; TACHIBANA, K.; ACHIWA, K. Chiral Thioimidazoline Ligands for Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylation. *Synlett*, n. 7, p. 783-785, **1997**.

<sup>18</sup> DAVIES, D. L.; DAVENPORT, A. J.; RUSSEL, D. R.; FAWCETT J. Chiral pyridylimidazolines: synthesis, arene ruthenium complexes and application in asymmetric catalysis. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, n. 13, p. 1500-1503, **2001**.

<sup>19</sup> PFALTZ, A.; NEUBURGUER, M.; MENGES, F. Synthesis and Application of Chiral Phosphino-Imidazoline Ligands: Ir-Catalyzed Enantioselective Hydrogenation. *Org. Lett.*, v. 4, n. 26, p. 4713-4716, **2002**.

<sup>20</sup> BUSACCA, C. A.; GROSSBACH, D.; SO, R. C.; O'BRIE, E. M.; SPINELLI, E. M. Probing Electronic Effects in the Asymmetric Heck Reaction with the BIPI Ligands. *Org. Lett.*, v. 5, n. 4, p. 595-598, **2003**.

<sup>21</sup> ARAI, T.; MISHIRO, A.; YOKOYAMA, N.; SUZUKI, K.; SATO, H. Chiral Bis(imidazoline)pyridine-Cu(OTf)<sub>2</sub>: Catalytic Asymmetric Endo-Selective [3+2] Cycloaddition of Imino Esters with Nitroalkenes. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 132, n. 15, p. 5338-5339, **2010**.

<sup>22</sup> ARAI, T.; MISHIRO, A.; YOKOYAMA, N.; SUZUKI, K.; SATO, H. Catalytic Asymmetric *exo'*-Selective [3+2] Cycloaddition of Iminoesters with Nitroalkenes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, v. 49, p. 7895-7898, **2010**.

- <sup>23</sup> O'DONELL, M.J.; BENNETT, W.D.; WU, S. The stereoselective synthesis of alpha-amino acids by phase-transfer catalysis. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 111, n. 6, p. 2353-2355, **1989**.
- <sup>24</sup> KIM, H.Y.; LI, J.-Y.; KIM, S.; OH, K. Stereodivergency in Catalytic Asymmetric Conjugate Addition Reactions of Glycine. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 133, n. 51, p. 20750-20753, **2011**.
- <sup>25</sup> (a) MICHAEL, J. P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. *Nat. Prod. Rep.*, v. 22, n. 5, p. 603-626, **2005**. (b) CHENG, Y.; HUANG, Z.T.; WANG, M.X. Heterocyclic Enamines: The Versatile Intermediates in the Synthesis of Heterocyclic Compounds and Natural Products. *Curr. Org. Chem.*, v. 8, n. 4, p. 325-351, **2004**.
- <sup>26</sup> PARISE-FILHO, R.; FERREIRA, E.I.; POLLI, M.C.; PRIMI, M.C.; TAVARES, M.T. Interações fármaco-receptor: aplicações de técnicas computacionais em aula prática sobre a evolução dos inibidores da enzima conversora de angiotensina. *Quim. Nova*, v. 38, n. 8, p. 1117-1124, **2015**.
- <sup>27</sup> LIONE, V.O.F.; CASTRO, H.C.; SOARES, G.C.M.T.; GUERRA, L.R.; SILVA, R.A.; SILVA, B.V.; PINTO, R.G.M.P; SILVA, B.N.M; ROSAS, M.S.L. Incidência do Câncer no Brasil e o Potencial Uso dos Derivados de Isatinas na Cancerologia Experimental. *Rev. Virtual Quim.*, v. 5, n. 2, p. 243-265, **2013**.
- <sup>28</sup> LAVER, W. G.; KEMPF, D.; SHAM, H.; STEWART, K.; GIRANDA, V.; MUCHMORE, S.; KATI, W.; SOWIN, T.; GENTLES, R.; WANG S.; CHEN. Y.; WANG, G.T. Design, Synthesis, and Structural Analysis of Influenza Neuraminidase Inhibitors Containing Pyrrolidine Cores. *J. Med. Chem.*, v. 44, n. 8, p. 1192-1201, **2001**.
- <sup>29</sup> O'DONOHUE, P.; MCADAM, C.J.; COURTNEY, D.; ORTIN, Y.; BUNZ-MÜLLER, H.; MANNING, A.R.; MCGLINCHEY, M.J; SIMPSON, J. The preparation, spectroscopy, structure and electrochemistry of some  $[\text{Co}(\eta^4\text{-C}_4\text{H}_4)(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{R})]$  complexes. *J. Organomet. Chem.*, v. 696, n. 8, p. 1496-1509, **2011**.
- <sup>30</sup> NAKAMURA, A.; HAGIHARA, N. New Stable Olefin Complexes of Cobalt(I). *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, v. 34, n. 3, p. 452-453, **1961**.
- <sup>31</sup> KUMAR, D.; DEB, M.; SINGH, J.; SINGH, N.; KESHAV, K. ELIAS, A.J. Chemistry of the highly stable hindered cobalt sandwich compound  $(\eta^5\text{-Cp})\text{Co}(\eta^4\text{-C}_4\text{Ph}_4)$  and its derivatives. *Coord. Chem. Rev.*, v. 306, p. 115-170, **2016**.
- <sup>32</sup> (a) NOMURA, H.; RICHARDS C. J. Allylic Imidate Rearrangements Catalyzed by Planar Chiral Palladacycles. *Chem. Asian J.*, v. 5, n. 8, p. 1726-1740, **2010**; (b) NGUYEN, H.V.; BUTLER, D.C.D.; RICHARDS C.J. A Metallocene-Pyrrolidinopyridine Nucleophilic Catalyst for Asymmetric Synthesis. *J. Org. Lett.*, v. 8, n. 4, p. 769-772, **2006**; (c) ISMAIL, M; NGUYEN, H.V.; ILYASHENKO, G.; MOTEVALLI, M.; RICHARDS, C.J. Asymmetric Synthesis of oxindoles containing a quaternary stereogenic centre by catalytic O/C-carboxyl

rearrangement. *Tetrahedron Lett.*, , v. 50, n. 46, p. 6332-6334, **2009**; (d) CASSAR, J.D.; ILYASHENKO, G.; ISMAIL, M.; WOODS, J.; HUGHES, D.L.; RICHARDS, C.J. Enantioselective Synthesis and Application to the Allylic Imidate Rearrangement of Amine-Coordinated Palladacycle Catalysts of Cobalt Sandwich Complexes. *Chem Eur. J.*, , v. 19, n. 52, p. 17951-17962, **2013**.

<sup>33</sup> TOMA, H.E. Química de Coordenação, Organometálica e Catálise – Volume 4. Blucher, São Paulo, **2013**, 388 p.

<sup>34</sup> XU, S.; ZHANG, Z.-M.; XU, B.; LIU, B.; LIU, Y.; ZHANG, J. Enantioselective Regiodivergent Synthesis of Chiral Pyrrolidines with Two Quaternary Stereocenters via Ligand-Controlled Copper(I)-Catalyzed Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 140, n. 6, p. 2272-2283, **2018**.

<sup>35</sup> CASEY, M.; SMYTH, M.P. Ligand Electronic Effects in Enantioselective Diethylzinc Additions. *Synlett*, v. 1, p. 102-106, **2003**.

<sup>36</sup> HOLLIS, T.K.; OVERMAN, L.E. Palladium catalyzed enantioselective rearrangement of allylic imidates to allylic amides. *J. Organomet. Chem.*, v. 576, n. 1-2, p. 290-299, **1999**.

<sup>37</sup> (a) OVERMAN, L.E.; OWEN, C.E.; PAVAN, M.M.; RICHARDS, C.J. Catalytic Asymmetric Rearrangement of Allylic N-Aryl Trifluoroacetimidates. A Useful Method for Transforming Prochiral Allylic Alcohols to Chiral Allylic Amines. *Org. Lett.*, v. 5, n. 11, p. 1809-1812, **2003**; (b) ANDERSON, C.E.; OVERMAN, L.E., *J. Am. Chem. Soc.*, v. 125, n. 41, p. 12412-12413, **2003**.

<sup>38</sup> WITTIG, G., PIEPER, G., FUHRMANN, G. Über die Bildung von Diphenyl aus Fluorbenzol und Phenyl-lithium (IV. Mitteil. Über Austauschreaktionen mit Phenyl-lithium). *Eur. J. Inorg. Chem.*, v. 73, n. 11, p. 1193-1197, **1940**.

<sup>39</sup> SOUZA, M.N.V.; ALMEIDA, M. V. Reações de Ortometalação em Piridinas. *Quim. Nova*, v.25, n. 1, p. 89-98, **2002**.

<sup>40</sup> SNIECKUS, V. Directed ortho metalation. Tertiary amide and O-carbamate directors in synthetic strategies for polysubstituted aromatics. *Chem. Rev.*, v. 90, n. 6, p. 879-933, **1990**.

<sup>41</sup> RICHARDS, C.J.; MULVANEY, A.W. Synthesis of phosphinoferrocenyloxazolines. New ligands for asymmetric catalysis. *Tetrahedron: Asymmetry*, v. 7, n. 5, p. 1419-1430, **1996**.

<sup>42</sup> MARQUARDING, D.; HANS, K.; GOKEL, G.; HOFFMANN, P.; UGI, I. Stereoselective syntheses. VI. Correlation of central and planar chirality in ferrocene derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 92, n. 18, p. 5389-5393, **1970**.

<sup>43</sup> CARRETERO, J.C.; MANCHEÑO, O.G.; ARRAYÁS, R.G. First planar chiral bidentate ligand based on a ( $\eta^5$ -cyclopentadienyl)( $\eta^4$ -cyclobutadiene)cobalt backbone: high efficiency



in enantioselective palladium-catalyzed allylic substitutions. *Chem. Commun.*, v.14, p. 1654-1655, **2004**.

<sup>44</sup> SMITH III, A.B.; LIU, Z. Total Synthesis of (-)-Aplaminal. *Org. Lett.*, v. 10, n. 19, p. 4363-4365, **2008**.

<sup>45</sup> VOGEL, E.; ERB, R.; LENZ, G.; BOTHNER-BY, A. Small carbon rings. VIII. Valence isomerization of cis- and trans-2-vinylcyclopropyl isocyanate. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, v. 682, p. 1-20, **1965**.

<sup>46</sup> ALLEN, C.F.H.; SPLANGLER, F.W. Ethyl Benzalmalonate. *Org. Synth.*, v. 25, n. 42, p. 42-44, **1945**.

<sup>47</sup> ANDERSON, C.E.; KIRSH, S.F.; OVERMAN, L.E.; RICHARDS, C.J.; WATSON, M.P. Preparation of ( $\eta^5$ -(S)-2-(4-methylethyl)-oxazolinylcyclopentadienyl)-( $\eta^4$ -tetraphenylcyclobutadiene)cobalt (Cobalt, [1,1',1'',1''']-( $\eta^4$ -1,3-cyclobutadiene-1,2,3,4-tetrayl)tetrakis[benzene]][(1,2,3,4,5- $\eta$ )-1-[(4S)-4,5-dihydro-4-(1-methylethyl)-2-oxazolyl]-2,4-cyclopentadien-1-yl]) *Org. Synth.*, v. 84, p. 139-147, **2007**; v. 11, p. 708-713, **2009**.

<sup>48</sup> WAKATSUKI, Y.; YAMAZAKI, H.; LINDNER, E.; BOSAMLE, A. (1,3-Butadiene-1,4-Diyl)( $\eta^5$ -Cyclopentadienyl)-(Triphenylphosphine)Cobalt with Various Substituents. *Inorg. Synth.*, v. 26, p. 189-200, **1989**.

<sup>49</sup> BAGAL, S.K.; ADLINGTON, R.M.; BALDWIN, J.E.; MARQUEZ, R. Dimerization of Butenolide Structures. A Biomimetic Approach to the Dimeric Sesquiterpene Lactones ( $\pm$ )-Biatractylolide and ( $\pm$ )-Biepiasterolide. *J. Org. Chem.*, v. 69, n. 26, p. 9100-9108, **2004**.

<sup>50</sup> KRZYSTEK, J.; ANDREW, O.; ZVYAGIN, S.A.; TELSER, J. High Spin Co(I): High-Frequency and -Field EPR Spectroscopy of Co(X)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (X = Cl, Br). *Inorg. Chem.*, v. 51, p. 4954-4964, **2012**.

<sup>51</sup> HAFNER, K.; KAISER, H. 4,6,8-Trimethylazulene [Azulene,4,6,8-trimethyl-]. *Org. Synth.*, v. 5, p. 1088, **1973**; v. 44, p. 94, **1964**.

<sup>52</sup> KORACH, M.; NIELSON, D.R.; RIDEOUT, W.H. Dyhydroxycyclopentene. *Org. Synth.*, v. 5, p. 414, **1973**; v. 42, p. 50, **1962**. 42, 50.

<sup>53</sup> HART, W.P.; SHIHUA, D.; RAUSCH, M. D. The formation and reactions of ( $\eta^5$ -carboxycyclopentadienyl)dicarbonylcobalt. *J. Organomet. Chem.*, v. 282, n. 1, p. 111-121, **1985**.

<sup>54</sup> PANDA, T.K.; GAMER, M.T.; ROESKY, P.W. An Improved Synthesis of Sodium and Potassium Cyclopentadienide. *Organomet.*, v. 22, n. 4, p. 877-878, **2003**.

<sup>55</sup> RAHMANI, S.; ENTEZAMI, A.A. Preparation of Tethered Half-Titanocene Complex on Syndiotactic Poly(styrene-co-p-methylstyrene) for Using in Syndiospecific Polymerization of Styrene. *Catal. Lett.*, v. 141, p. 1625-1634, **2011**.

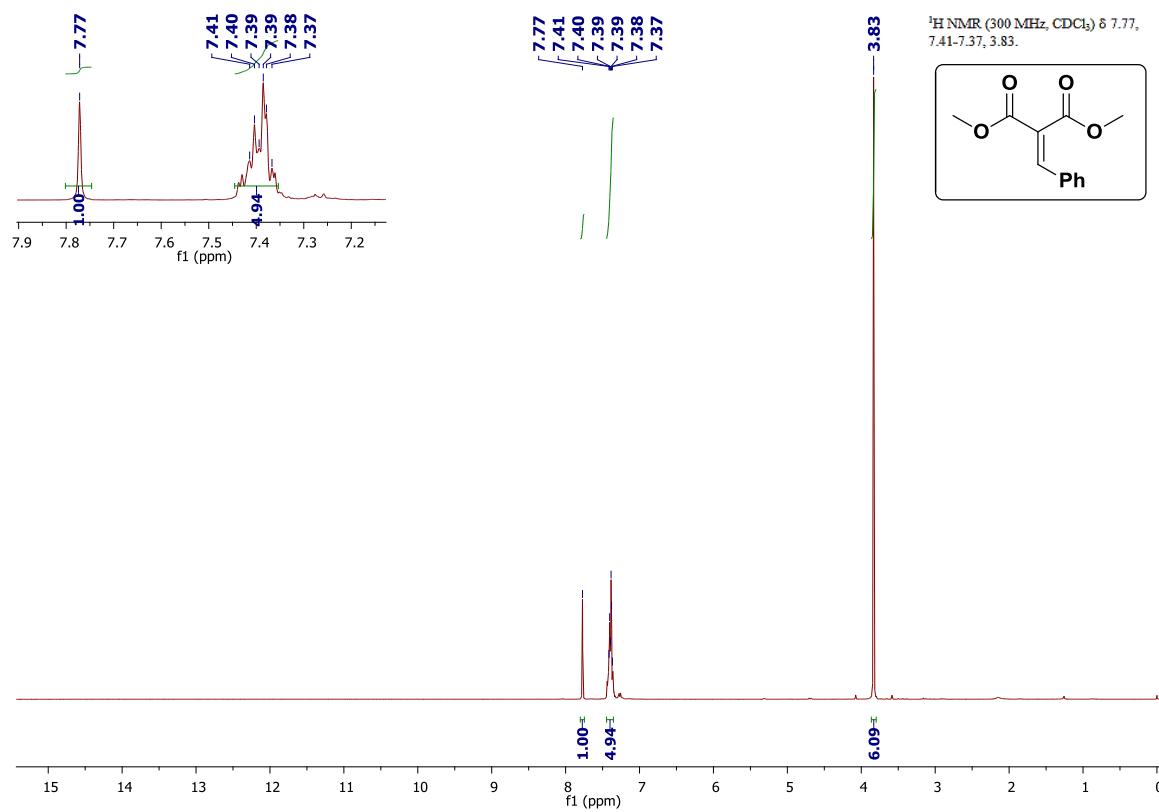
- <sup>56</sup> GENY, A.; AGENET, N.; IANNAZZO, L.; MALACRIA, M.; AUBERT, C.; GANDON, V. Air-Stable  $\{(C_5H_5)Co\}$  Catalysts for [2+2+2] Cycloadditions. *Angew. Chem. Int. Ed.*, v. 48, p. 1810-1813, **2009**.
- <sup>57</sup> VILLE, G.; VOLLHARDT, P.; WINTER, M.J. Reversibility of  $\eta^4$ -cyclobutadiene metal formation from complexed alkynes: unimolecular isomerization of labeled racemic and enantiomerically enriched  $\eta^5$ -cyclopentadienyl- $\eta^4$ -cyclobutadiene-cobalt complexes. *Journal of the American Chemical Society*, v. 103, n. 17, p. 5267-5269, **1981**.
- <sup>58</sup> NGUYEN, H.V.; YEAMINE, M.R.; AMIN, J.; MOTEVALLI, M.; RICHARDS, C.J. Synthesis and  $^1H$  NMR spectroscopic properties of substituted  $(\eta^4$ -tetraarylcyclobutadiene)( $\eta^5$ -cyclopentadienyl)cobalt metallocenes. *Journal of Organometallic Chemistry*, v. 693, p. 3668-3676, **2008**.
- <sup>59</sup> CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. Organic Chemistry. Oxford University Press Inc., New York, 2012, 1260.
- <sup>60</sup> MORE, J.D.; FINNEY, N.S. A Simple and Advantageous Protocol for the Oxidation of Alcohols with o-Iodobenzoic Acid (IBX). *Organic Letters*, v. 4, n. 17, p. 3001-3003, **2002**.
- <sup>61</sup> SLAGBRAND, T.; KIVIJÄRVI, T.; ADOLFSSON, H. Bimetallic Catalysis: Asymmetric Transfer Hydrogenation of Sterically Hindered Ketones Catalyzed by Ruthenium and Potassium. *Chem. Cat. Chem.*, v. 7, n. 21, p. 3445-3449, **2015**.
- <sup>62</sup> PATI, H.; RAJULE, R.; HARAD, A.; SATAM, V. 2-Iodobenzoic acid (IBX): an efficient hypervalent iodine reagent. *Tetrahedron*, v. 66, n. 39, p. 7659-7706, **2010**.
- <sup>63</sup> FUJIOKA, H.; MURAI, K.; OHBA, Y.; HIRAMATSU, A.; KITA, Y. A mild and efficient one-pot synthesis of 2-dihydroimidazoles from aldehydes. *Tetrahedron Lett.*, v. 46, n. 13, p. 2197-2199, **2005**.
- <sup>64</sup> ISHIHARA, M.; TOGO, H. An Efficient Preparation of 2-Imidazolines and Imidazoles from Aldehydes with Molecular Iodine and (Diacetoxiodo)benzene. *Synlett*, v. 2, p. 227-230, **2006**.
- <sup>65</sup> WEISS, M.E.; FISCHER, D.F.; XIN, Z-Q; JAUTZE, S.; SCHWEIZER, W.B.; PETERS, R. Practical, Highly Active, and Enantioselective Ferrocenyl-Imidazoline Palladacycle Catalysts (FIPs) for the Aza-Claisen Rearrangement of N-para-Methoxyphenyl Trifluoroacetimidates. *Angew. Chem. Int. Ed.*, v. 45, n. 34, p. 5694-5698, **2006**.
- <sup>66</sup> SILVERSTEIN, R.M.; WEBSTER, F.X.; KIEMLE, D.J. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. John Wiley & Sons, inc., 7<sup>th</sup> ed, New Jersey, **2005**, 550 p.
- <sup>67</sup> CASSAR, D.J.; ROGHZAI, H.; VILLEMIN, D.; HORTON, P.N.; COLES, S.J.; RICHARDS, C.J. Chirality Control in Planar Chiral Cobalt Oxazoline Palladacycles. *Organomet.*, v. 34, n. 12, p. 2953-2961, **2015**.

<sup>69</sup> PERRIN D. D., ARMAREGO W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*. Butterworth-Heinemann, 4<sup>th</sup> ed., **1997**, 544 p.

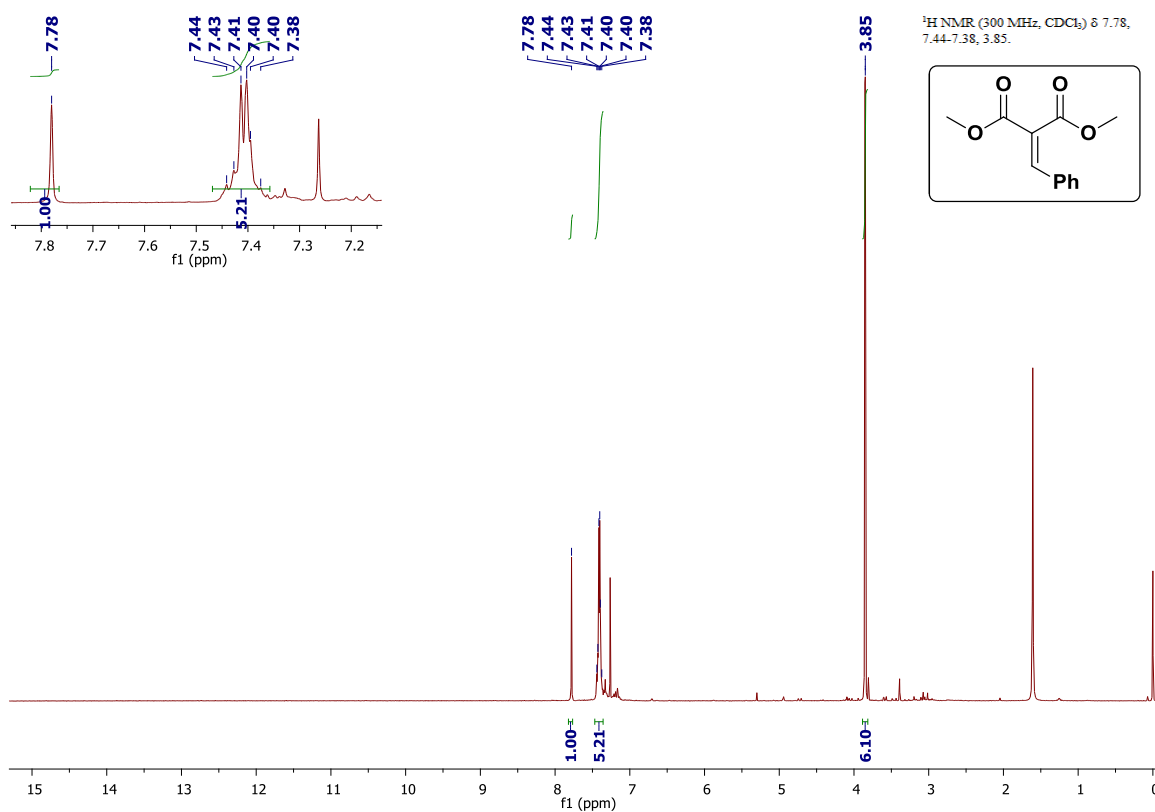
## 7. APÊNDICE

### 7.1. Análise dos compostos produzidos para as reações de teste

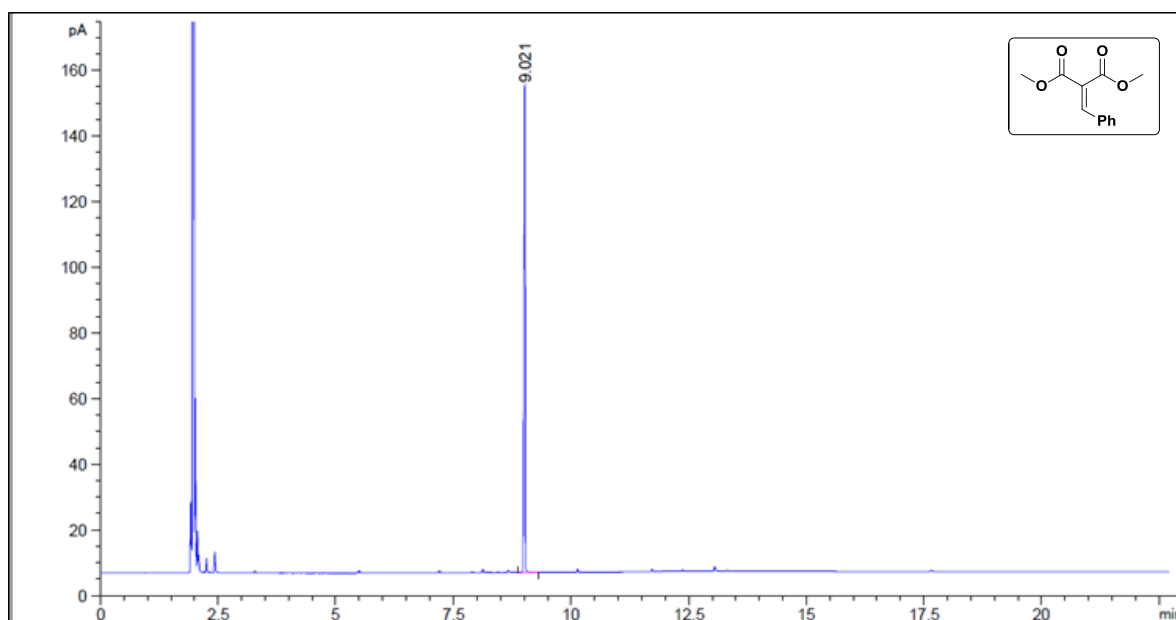
#### 7.1.1. 2-Benzilidenomalonato



Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto isolado (primeira síntese)



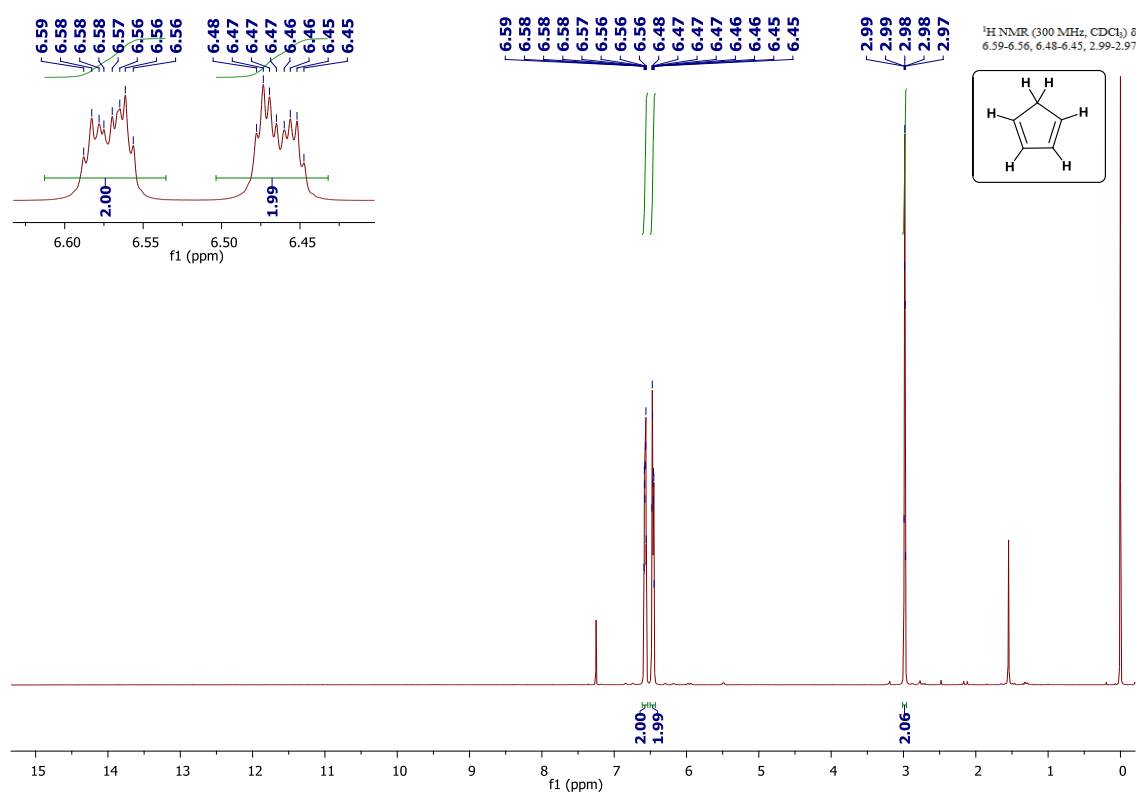
**Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto isolado (segunda síntese)**



**Cromatograma do composto isolado (segunda síntese)**

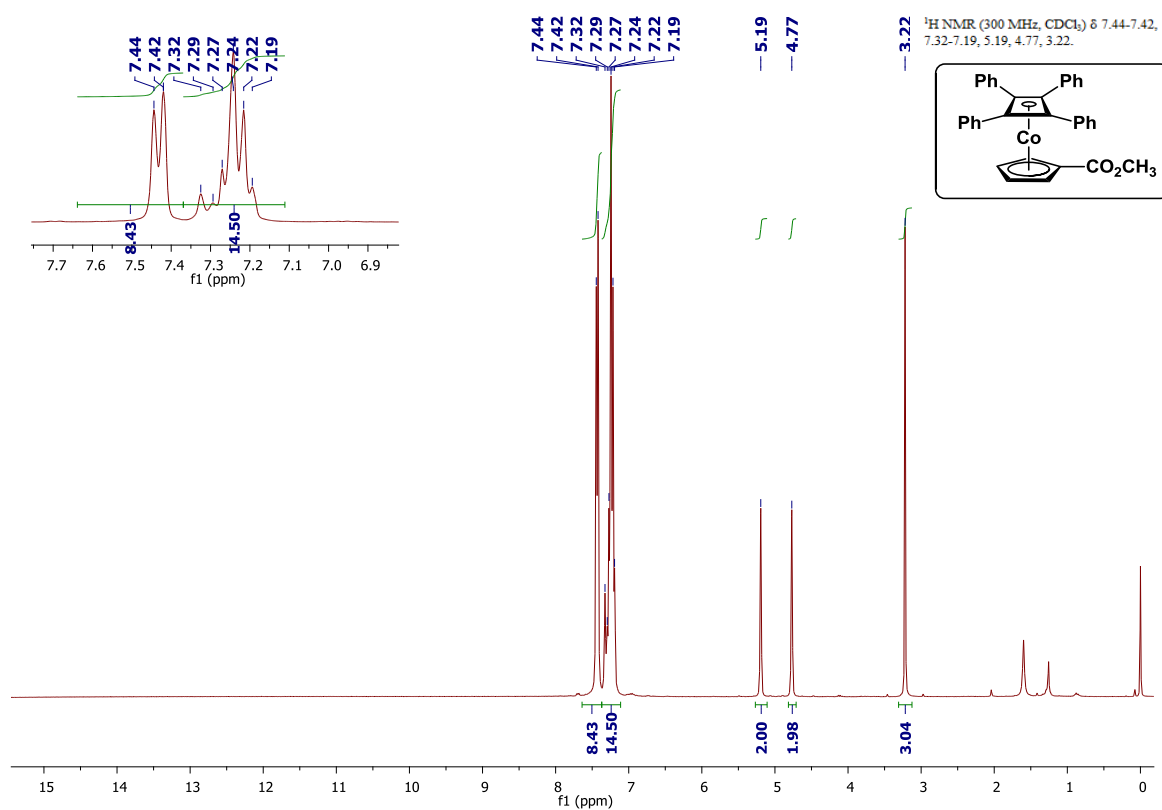
## 7.2. Análise dos intermediários e ligantes derivados do cobaltoceno e dos reagentes produzidos para sua obtenção

### 7.2.1. Ciclopentadieno

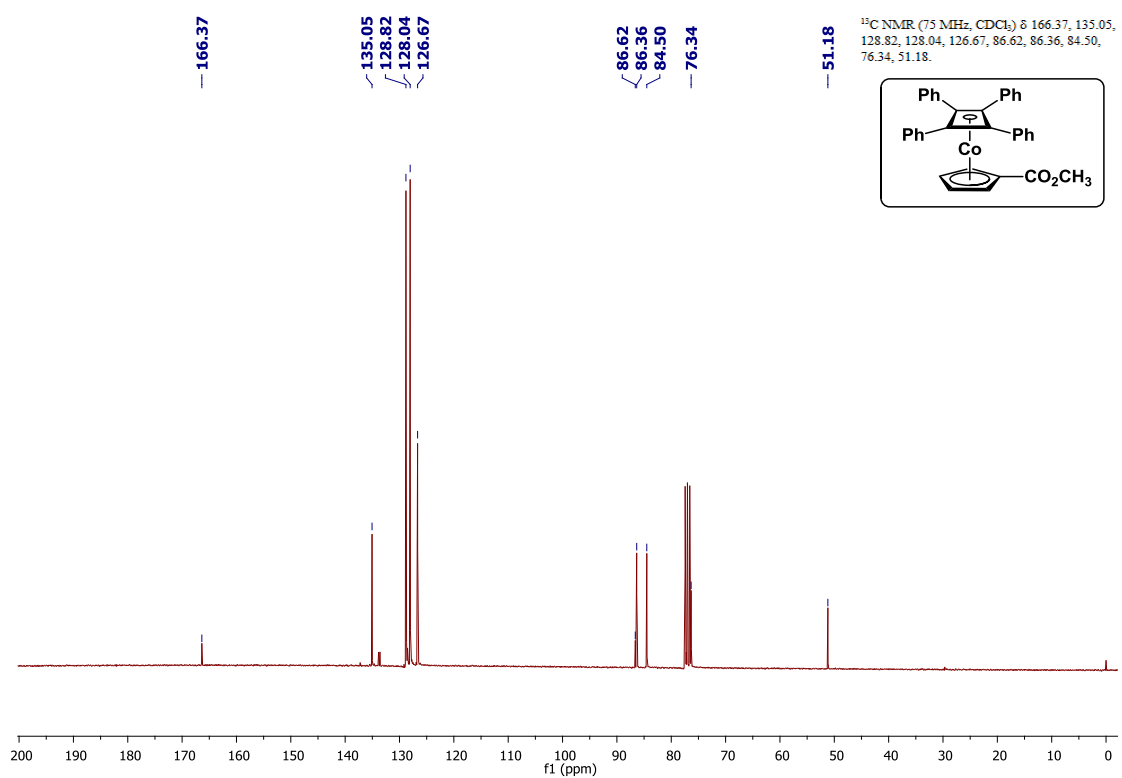


Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do ciclopentadieno

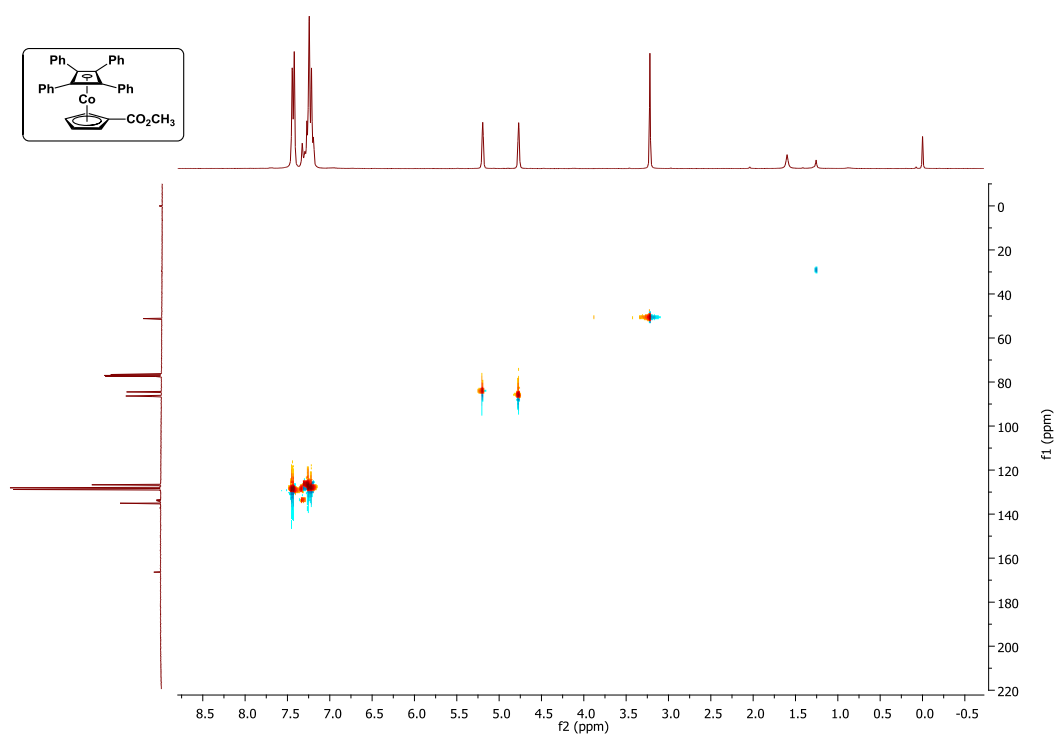
### 7.2.2. Intermediário 2



### Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do Intermediário 2



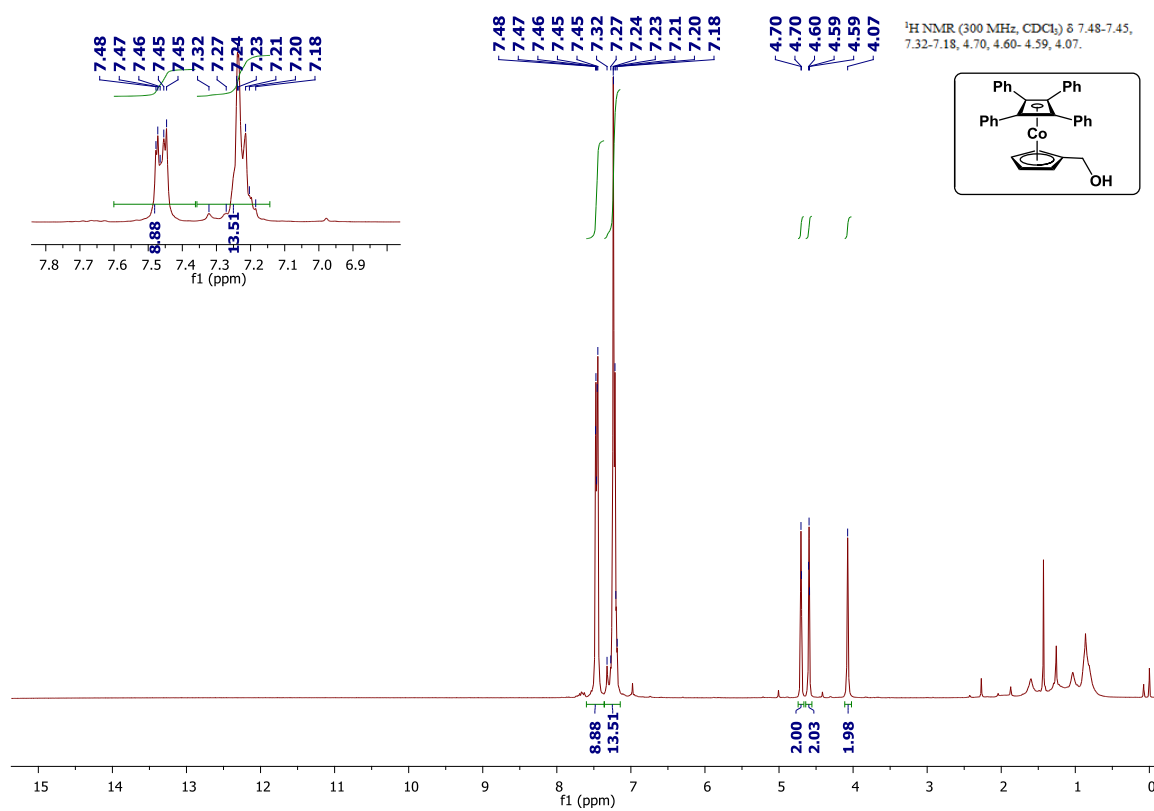
**Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do Intermediário 2**



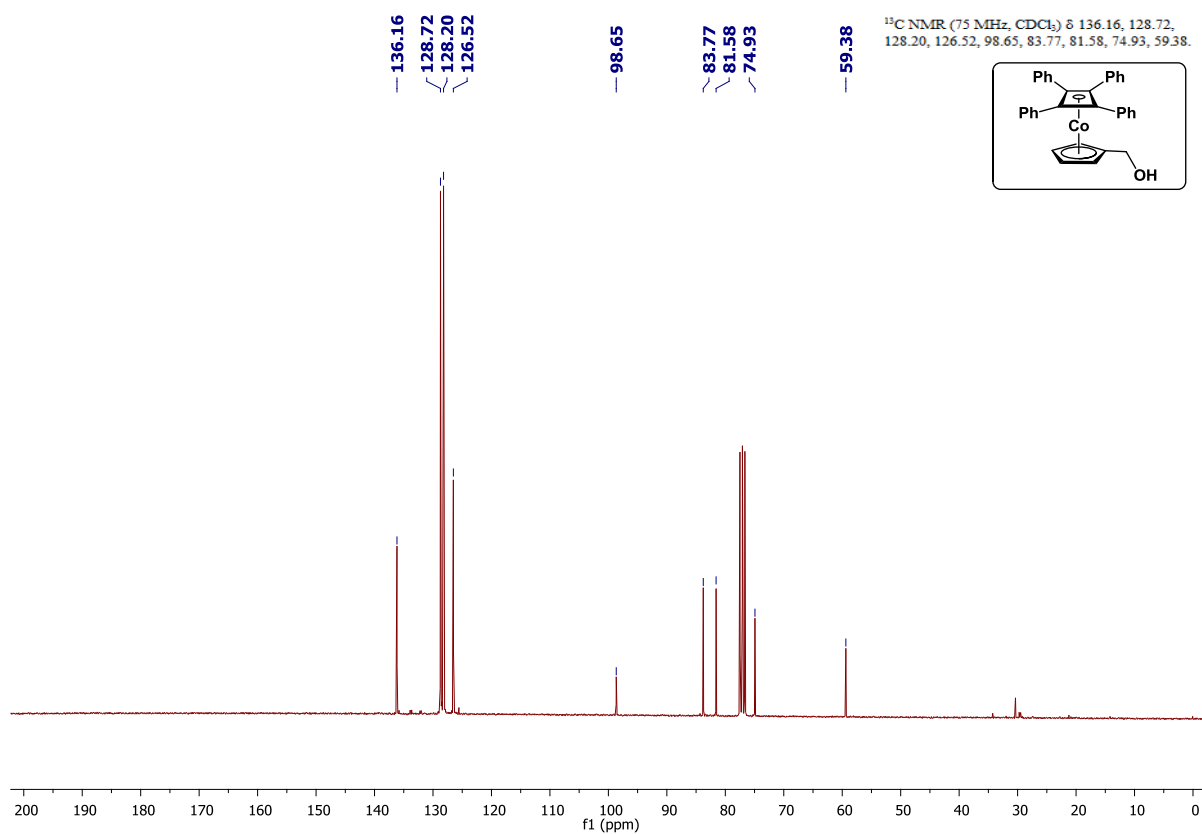
**Espectro de HSQC do Intermediário 2**



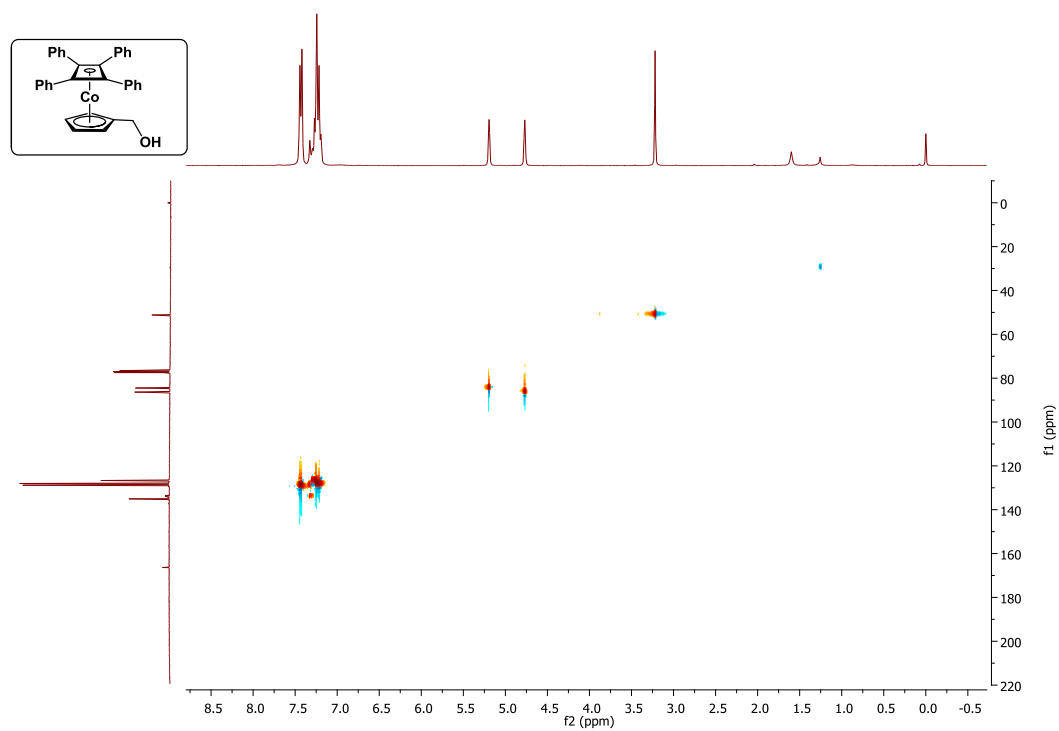
### 7.2.3. Intermediário 3



Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do Intermediário 3

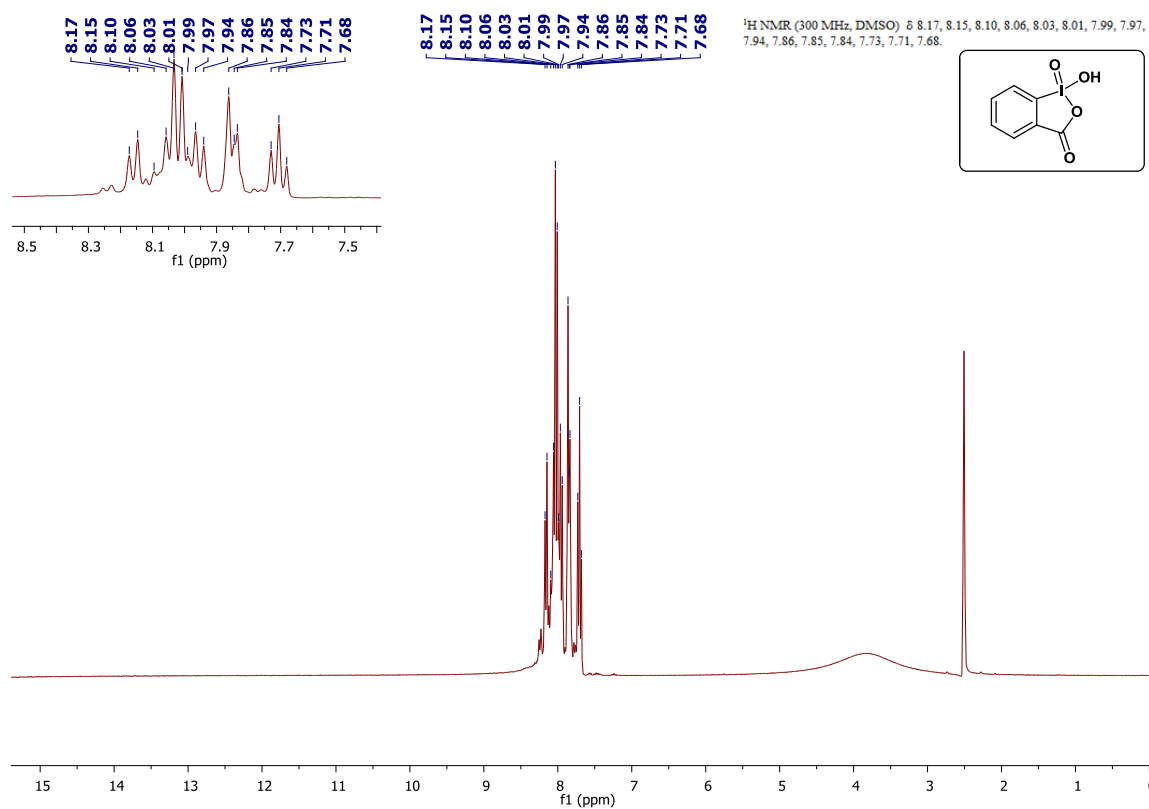


**Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do Intermediário 3**



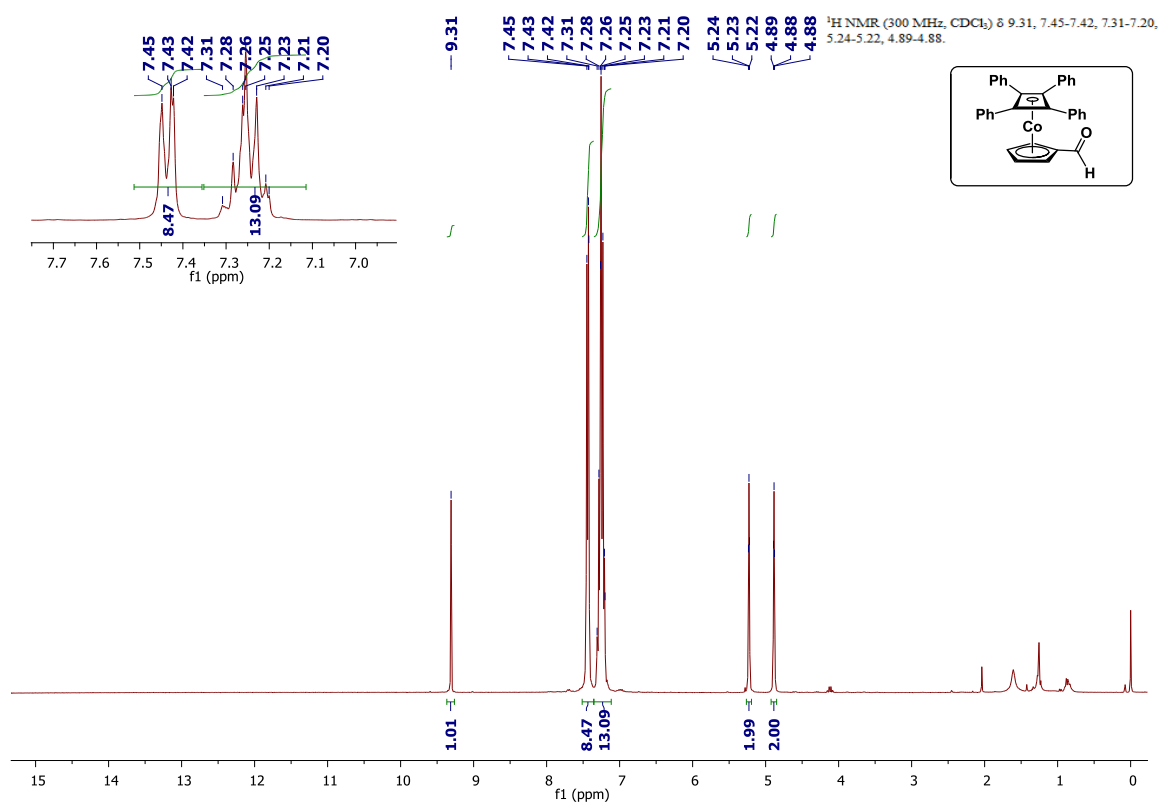
**Espectro de HSQC do Intermediário 3**

## 7.2.4. IBX

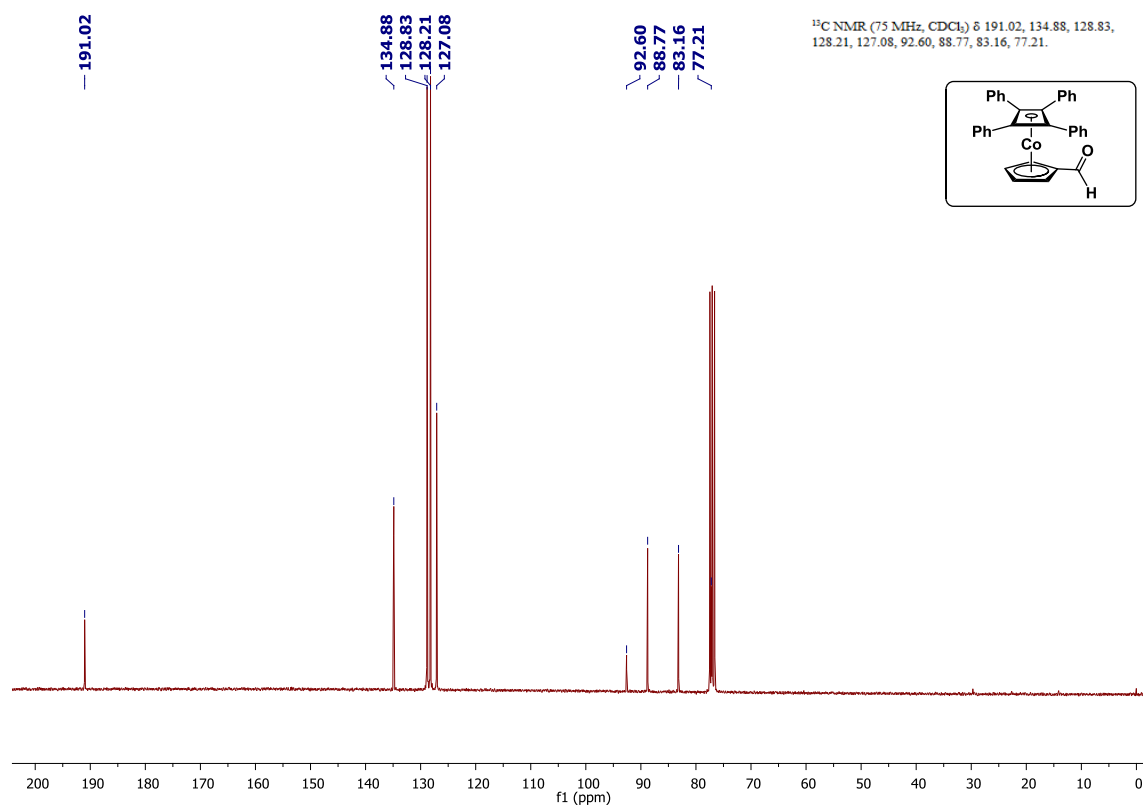


Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do IBX

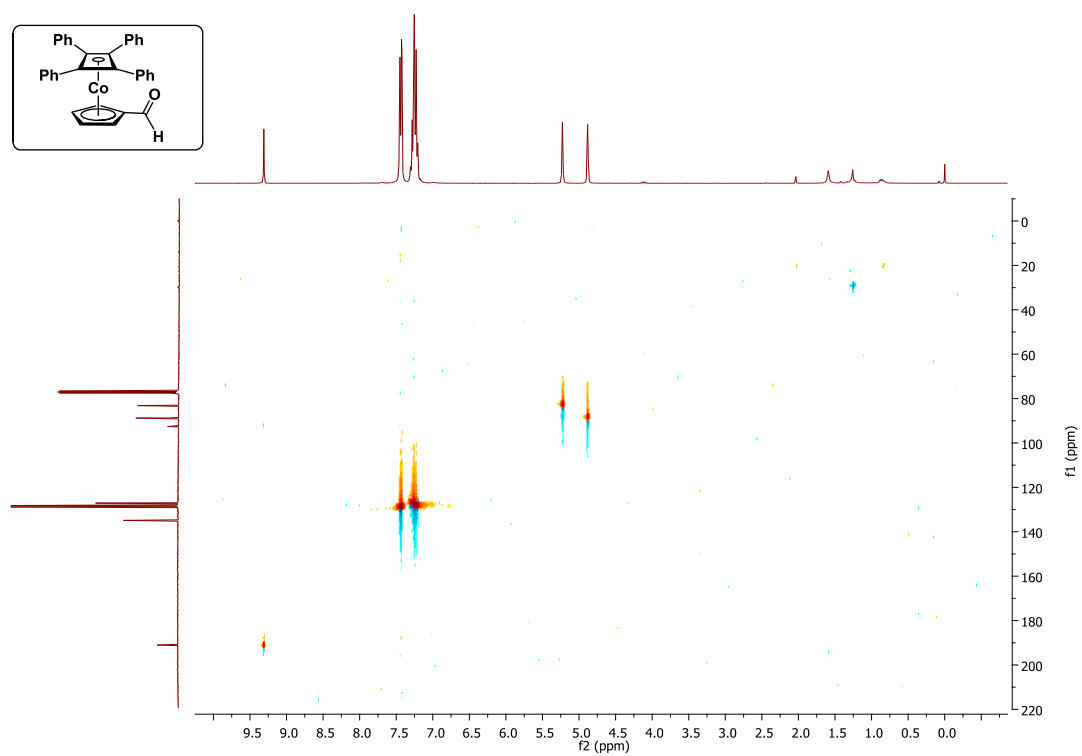
### 7.2.5. Intermediário 4



Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do Intermediário 4

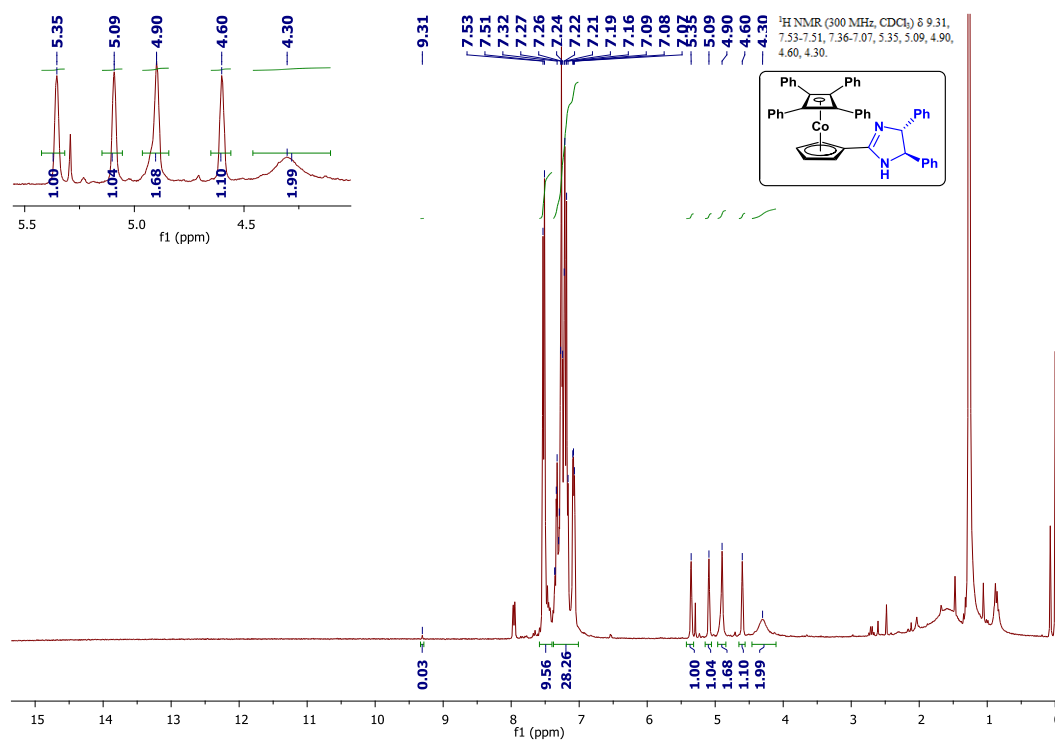


**Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do Intermediário 4**

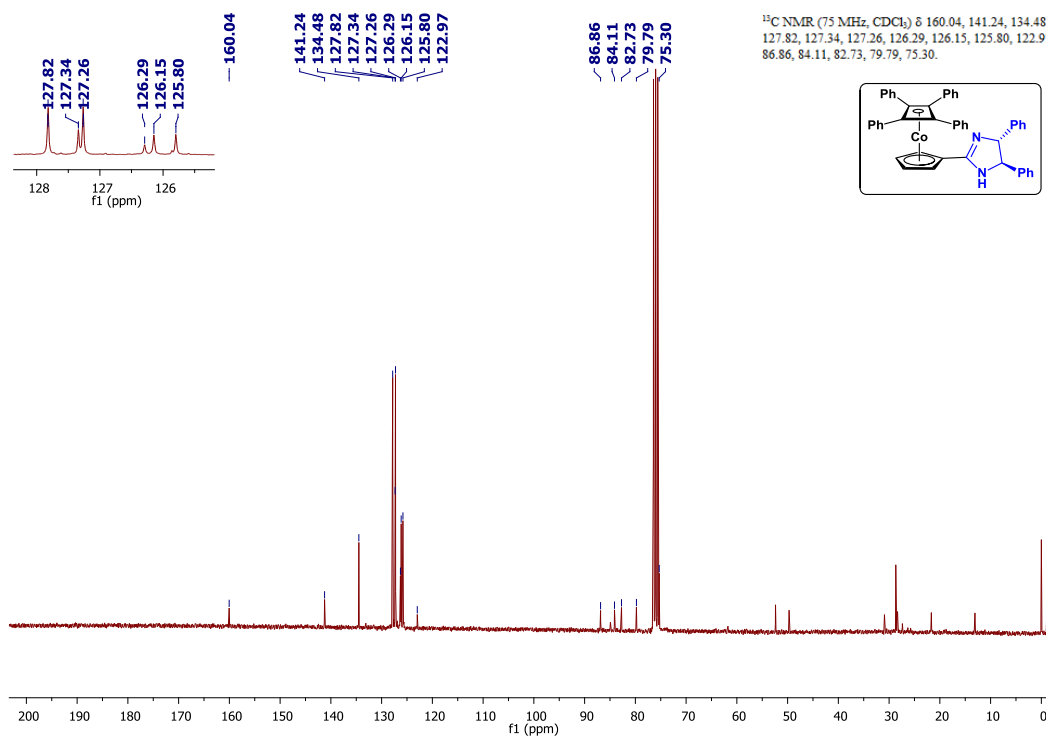


**Espectro de HSQC do Intermediário 4**

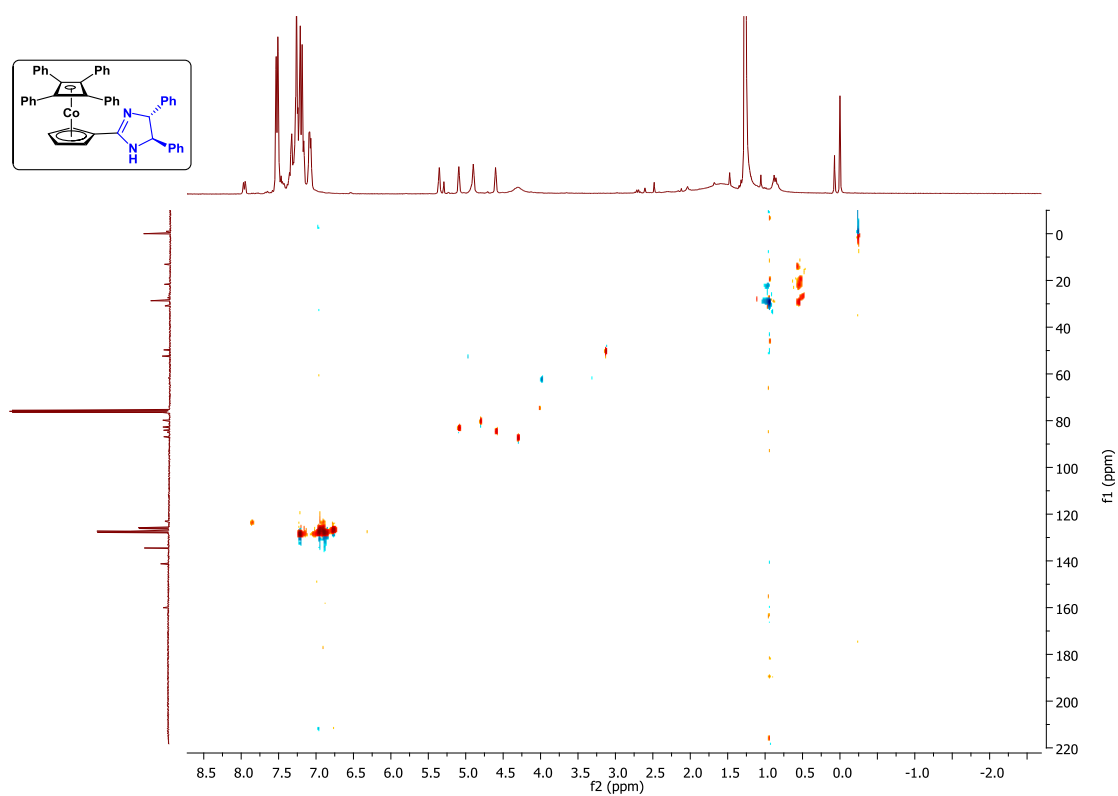
## 7.2.6. Intermediário 5



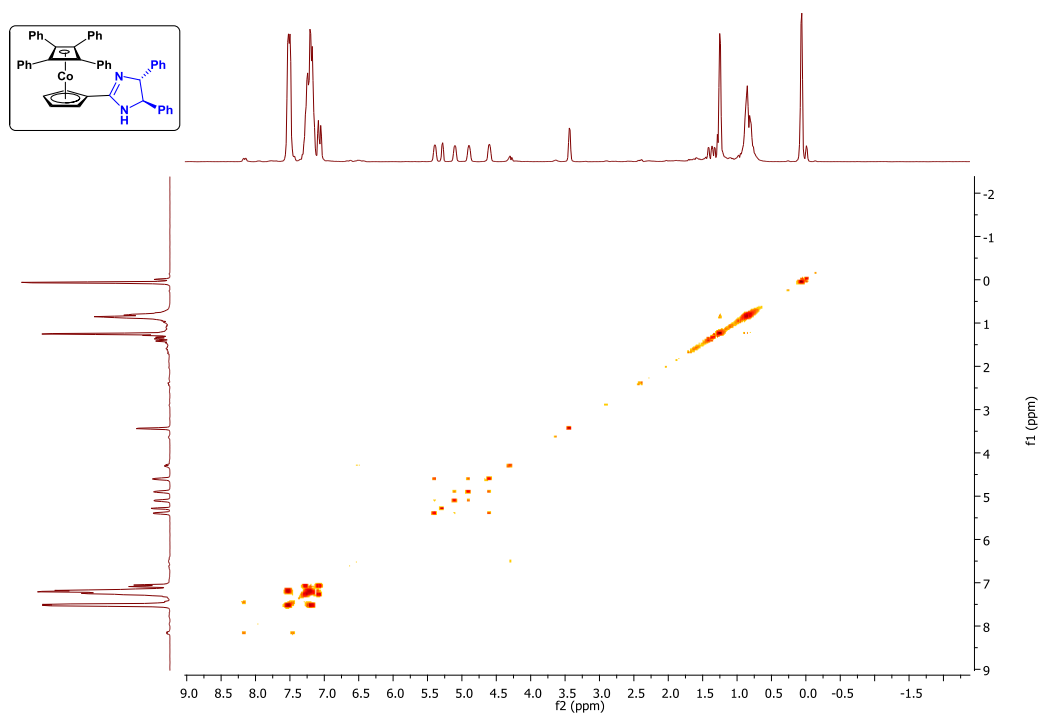
**Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do Intermediário 5**



**Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do Intermediário 5**

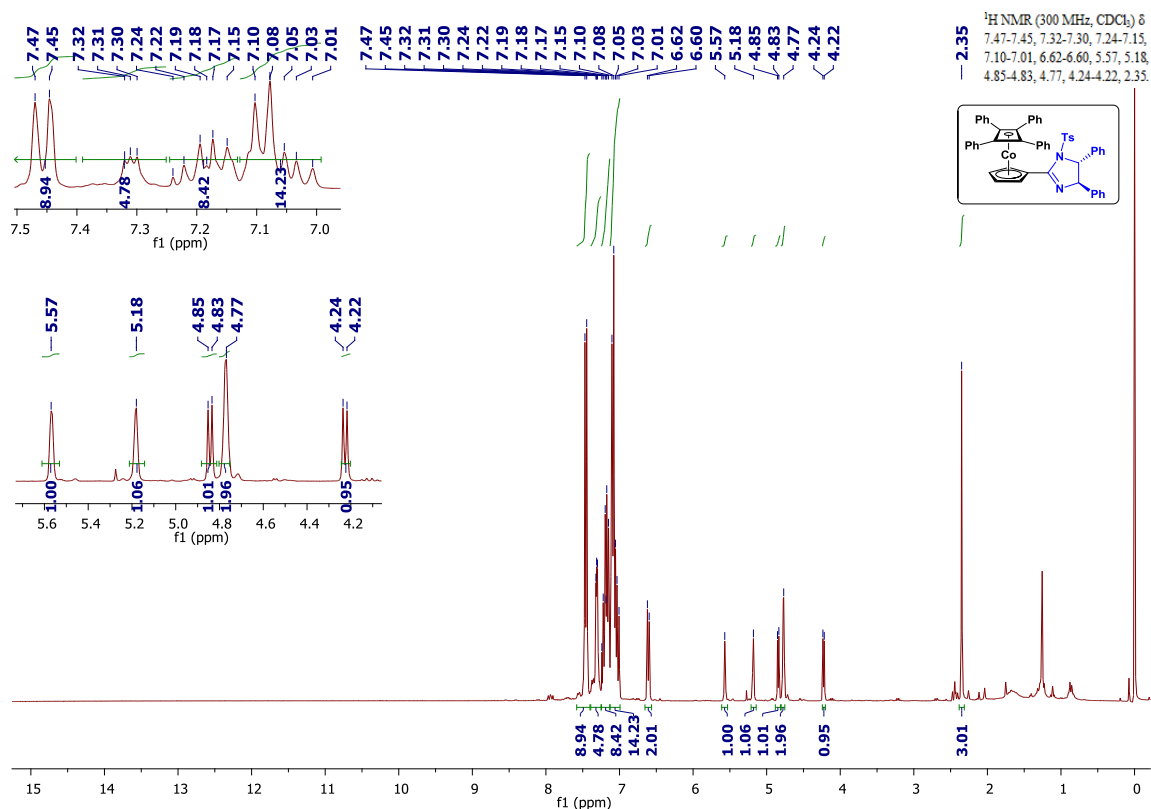


**Espectro de HSQC do Intermediário 5**

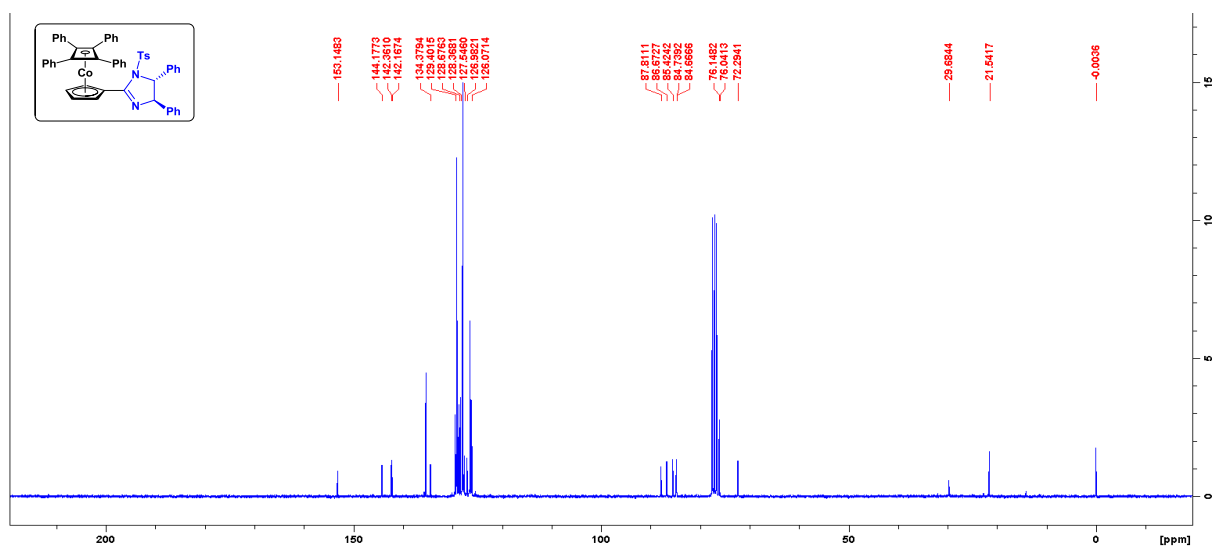


**Espectro de COSY do Intermediário 5**

### 7.2.7. Intermediário 6

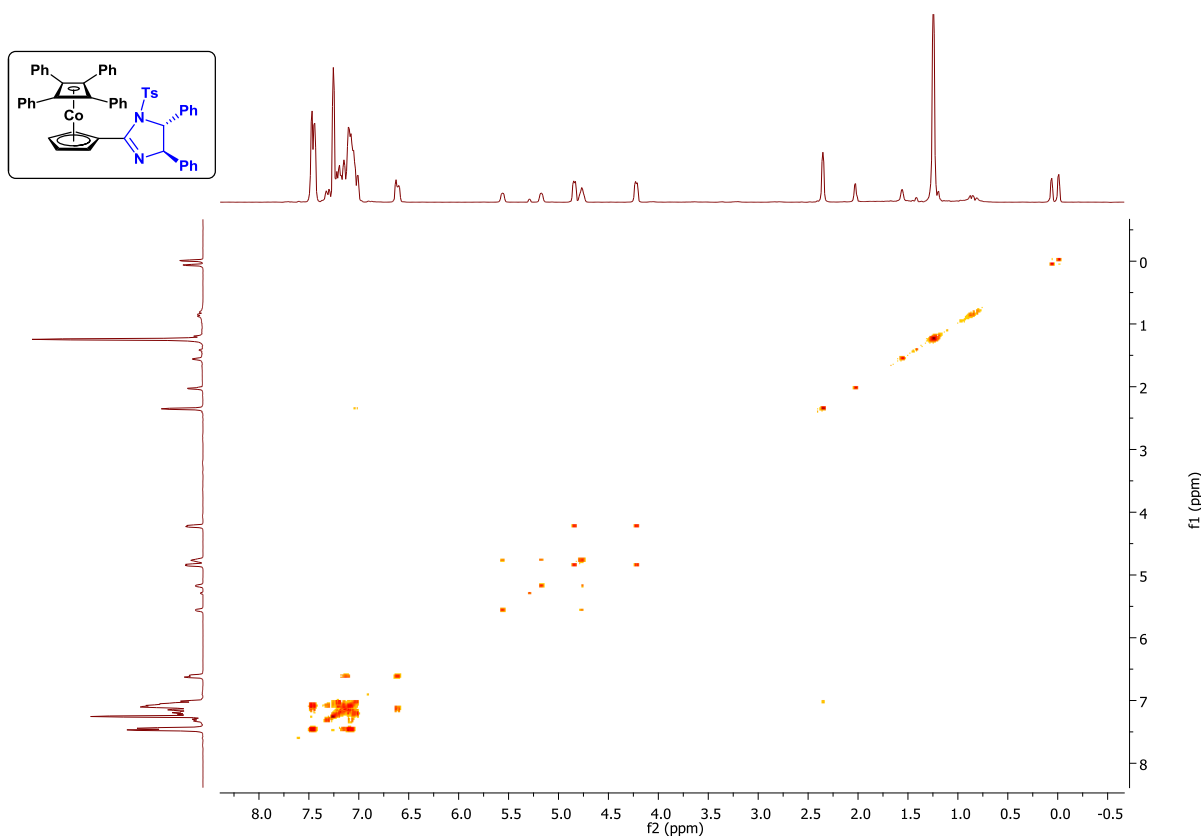
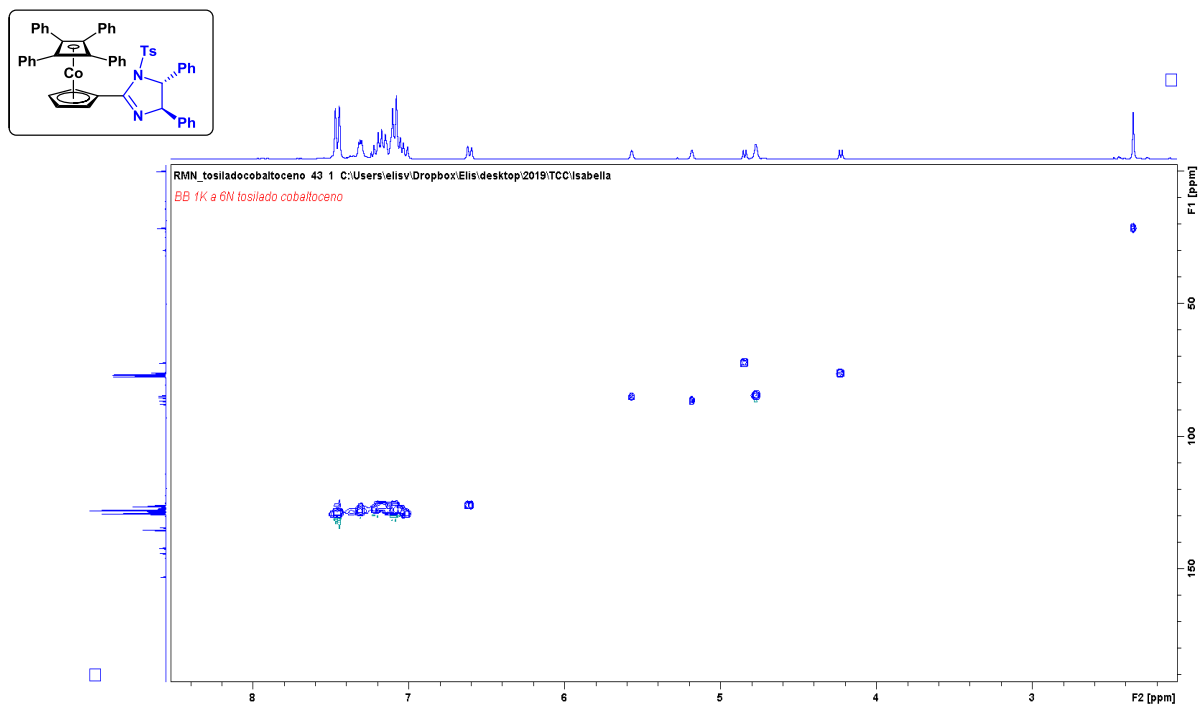


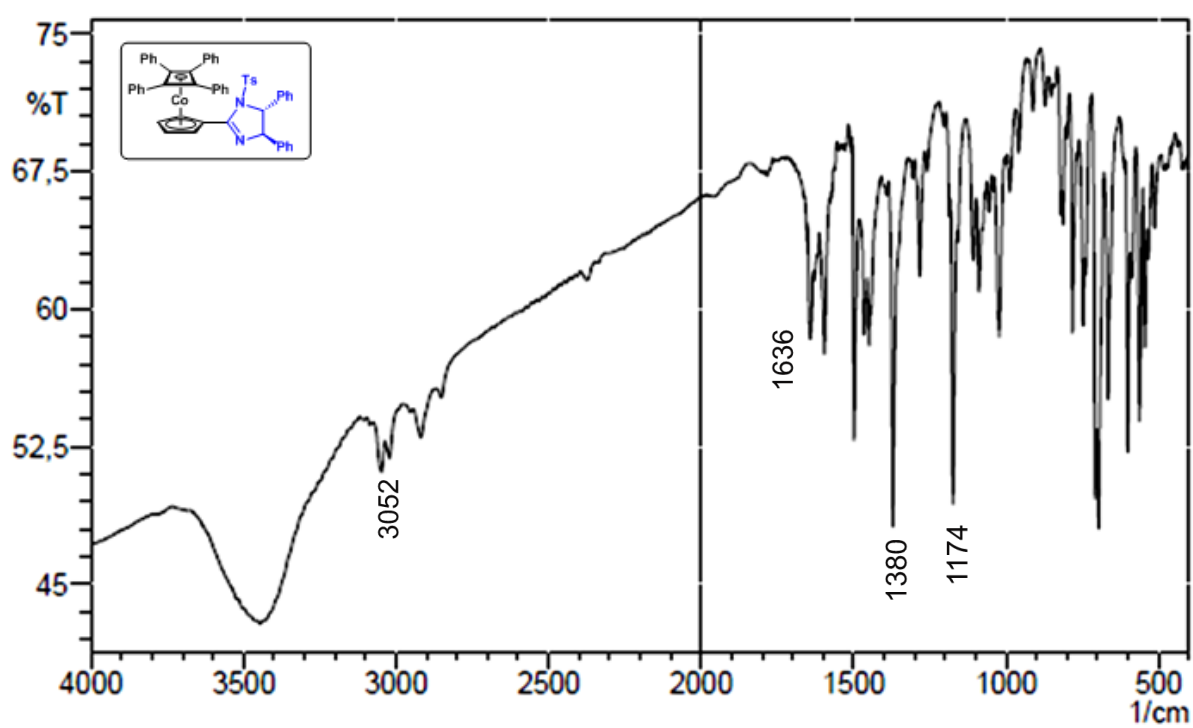
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do Intermediário 6



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do Intermediário 6







Infravermelho de 6